Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg

Leiter: Professor Dr. med. W. Börner

PROBLEME BEI DER RADIOIMMUNOLOGISCHEN TSH–BESTIMMUNG IN DER ROUTINEDIAGNOSTIK

Simultanuntersuchung mit vier Testbestecken

INAUGURAL–DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd Schmitz–Dräger
aus Köln

Würzburg, den 7. Januar 1981

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg

Leiter: Professor Dr. med. W. Börner

PROBLEME BEI DER RADIOIMMUNOLOGISCHEN TSH–BESTIMMUNG IN DER ROUTINEDIAGNOSTIK

Simultanuntersuchung mit vier Testbestecken

INAUGURAL – DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd Schmitz–Dräger
aus Köln

Würzburg, den 7. Januar 1981

Referent:	Professor Dr.med. Wilhelm Börner
Korreferent:	Professor Dr.med. Hans Franke
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Februar 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	E I N L E I T U N G	1
2.	T H Y R O I D S T I M U L A T I N G H O R M O N E (TSH)	2
2.1	HISTORISCHES	2
2.2	STRUKTUR UND METABOLISMUS	2
2.3	WIRKUNG AUF DIE SCHILDDRÜSE	3
2.4	SCHILDDRÜSENREGELKREIS	4
2.5	STÖRUNGEN DES SCHILDDRÜSENREGELKREISES	6
3.	D E R R A D I O I M M U N O A S S A Y (RIA)	9
3.1	PRINZIP DES RIA	9
3.1.1	Markierung des Antigens	11
3.1.2	Antikörper	11
3.1.3	Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Antigen	11
3.1.4	Messung und Auswertung	12
3.2	TSH-TRH-TEST	13
4.	B E S C H R E I B U N G D E R G E P R Ü F T E N T E S T B E S T E C K E	14
4.1	TSH (RIA)-Abbott	14
4.2	TSH (RIA)-Behring	14
4.3	RIA-mat®TSH	15
4.4	TSH (RIA)-Henning	16
5.	M E T H O D I K	18
5.1	DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG	18
5.2	UNTERSUCHUNGSGUT	19
5.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
6.	E R G E B N I S S E	22
6.1	HANDHABUNG DER VERSCHIEDENEN TESTBESTECKE	22
6.2	EMPFINDLICHKEIT UND NACHWEISGRENZEN DER VERSCHIEDENEN TESTARTEN	24
6.3	QUALITÄTSPRÜFUNG	25
6.3.1	Präzision	25

Seite

6.3.1.1 Intra-Assay-Variabilität 26
6.3.1.2 Inter-Assay-Variabilität 30
6.3.2 Richtigkeit 34
6.4 DIAGNOSTISCHE BRAUCHBARKEIT DER UNTERSUCHTEN TSH-KITS 36
6.4.1 TSH-Basiswert (TSH_0) 36
6.4.2 TSH-Wert nach TRH-Stimulation (TSH_{30}) 38
6.4.3 TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation 40
6.4.3.1 Relativer Anstieg (Q) 41
6.4.3.2 Absoluter Anstieg (ΔTSH) 41
6.4.4 Die Treffsicherheit der Testbestecke bei verschiedenen Patientengruppen 44
6.5 HÄUFIGKEIT UND ART DES AUFTRETENS VON NEBENWIRKUNGEN AUF TRH-INJEKTION 47

7. D I S K U S S I O N 48

7.1 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT 48
7.2 QUALITÄTSPRÜFUNG 50
7.2.1 Die Inter-Assay-Varianz des Testergebnisses in Abhängigkeit von der TSH-Konzentration 50
7.2.2 Präzision 56
7.2.3 Richtigkeit 57
7.3 DURCHFÜHRUNG UND INTERPRETATION DES TSH-TRH-TESTS 58
7.3.1 Beeinflussung des TSH-TRH-Tests 58
7.3.1.1 Störungen durch Pharmaka und Erkrankungen 58
7.3.1.2 Einfluß des Alters auf den TSH-TRH-Test 60
7.3.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede im TSH-TRH-Test 62
7.3.2 Stimulation mit TRH 63
7.3.3 Festlegung von Normbereichen 65
7.3.4 Auswertung des TSH-TRH-Tests auf Grund der TSH-Spiegel und der Anstiegsmaße 66
7.4 MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DES TSH-TRH-TESTS 67
7.4.1 Der TSH-TRH-Test in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionszuständen 67
7.4.2 Der TSH-TRH-Test in der Verlaufskontrolle von Schilddrüsenerkrankungen 69

8. Z U S A M M E N F A S S U N G 71

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S I - XV

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

(h)TSH	(humanes) Thyroid Stimulating Hormone
RIA	Radioimmunoassay
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormone
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
B	Antikörper-gebundene Hormonmenge
B_0	maximale Antikörper-gebundene Menge des radioaktiv markierten Hormons (entspr. der Konzentration 0 des unmarkierten Hormons)
T	zugesetzte Gesamtaktivität
F	nicht Antikörper-gebundene Hormonmenge
PEG	Polyäthylenglykol
BSA	Bovines Serum-Albumin
T_3U	Schilddrüsenhormon-Bindungstest (T_3-Uptake-Test, früherer T_3-Test)
FTI	Free Thyronine Index (Produkt aus T_3U und T_4-Testergebnis)
Ipm	Radioaktivität gemessen in Impulse pro Minute
TSH_0	Basale TSH-Sekretion
TSH_{30}	TSH-Sekretion 30 min nach Stimulation mit TRH
Q	Anstiegsquotient ($Q = TSH_{30}/TSH_0$)
ΔTSH	Anstiegsdifferenz ($\Delta TSH = TSH_{30}-TSH_0$)
MRC	Medical Research Council
Upm	Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0034

1. EINLEITUNG

Das breite Spektrum an relativ einfach durchführbaren, kommerziell erhältlichen In-vitro-Tests hat in den letzten Jahren die herkömmliche In-vivo-Schilddrüsenfunktions-Diagnostik mit Radiojod fast vollständig abgelöst. Der T_3-Uptake und die Bestimmung der Serumspiegel von T_3 und T_4 nehmen seit langem einen festen Platz in der Schilddrüsendiagnostik ein.
Einen hohen Stellenwert hat inzwischen die radioimmunologische Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Trotzdem bestehen noch Zweifel, wie weit der TSH-Radioimmunoassay (RIA) Anforderungen bezüglich Präzision und Richtigkeit genügt. In dieser Hinsicht waren vor allem die kommerziell erhältlichen TSH (RIA)-Bestecke lange Zeit umstritten (24, 35, 43, 62, 65).

In der vorliegenden Studie wurde versucht, im Rahmen eines Vergleichs kommerzieller TSH-Tests Aussagen über Richtigkeit, Präzision und die klinische Bedeutung der radioimmunologischen TSH-Bestimmung zu machen.

2. THYROID STIMULATING HORMONE (TSH)

2.1 HISTORISCHES

Im Jahre 1929 entdeckten Aron (1) und Loeb (58) unabhängig voneinander das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Junkmann und Schöller (48) klärten drei Jahre später seine chemische Zusammensetzung auf.
Wenn nach der Entdeckung des TSH zunächst lange Zeit nur wenige neue Erkenntnisse über das Verhalten von TSH im Organismus bekannt wurden, so hatte dies seinen Grund vor allem darin, daß die TSH-Serumkonzentration sehr niedrig ist und praktikable quantitative Nachweismethoden fehlten.

Bis in die 60er Jahre blieb der aufwendige und relativ ungenaue Bioassay die einzige Möglichkeit der TSH-Bestimmung. Voraussetzung zur Entwicklung eines Radioimmunoassay für TSH war die Herstellung und Reinigung eines Antikörpers entsprechend hoher Spezifität (121). 1965 wurden durch Odell et al. (69) und Utiger (103) erste Radioimmunoassays zur Bestimmung von TSH im Serum vorgestellt.

2.2 STRUKTUR UND METABOLISMUS

Menschliches TSH ist ein Glykoproteid mit einem Molekulargewicht von 25.000 - 28.000. Der Zuckeranteil beträgt etwa 15 %. Neben Mannose, Fukose und Galaktose treten als N-acetylierte Aminozucker Glukosamin und Galaktosamin auf. Im Gegensatz zum bovinen TSH enthält hTSH nur geringe Mengen an Sialsäure (79).
TSH besteht aus zwei Untereinheiten, die als Alpha- und Beta-Kette bezeichnet werden. Die Struktur der Alpha-Kette ist mit der der Alpha-Untereinheiten des Luteotropen Hormons und des Choriogonadotropins identisch (79, 87). Die funktionelle Spezifität ist somit der Beta-Untereinheit zugeordnet. Trotz bestehender Strukturunterschiede ist heterologes TSH einiger Säugetiere auch beim Menschen wirksam.

Die Synthese von TSH findet in den chromophoben Zellen des Hypophysenvorderlappens nach Stimulation durch hypothalamisches Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) statt. Die biologische Halbwertzeit von TSH beträgt etwa 30 - 60 min. TSH wird überwiegend in der Niere, zu einem kleinen Teil auch in der Leber abgebaut.

2.3 WIRKUNG AUF DIE SCHILDDRÜSE

Die Schilddrüsenfunktion wird im wesentlichen durch das im Serum kreisende TSH gesteuert; daneben können auch einige vasoaktive Hormone wie Adiuretin und Adrenalin die Schilddrüsensekretion direkt beeinflussen. Folgende Vorgänge spielen sich nach TSH-Stimulation an der Schilddrüse ab: innerhalb weniger Stunden werden die Jodaufnahme der Drüse gesteigert, Mono- und Dijodthyrosin- sowie Thyroxin-Synthese erhöht, die Pinocytose des Kolloids nimmt zu und Thyroxin wird vermehrt sezerniert. Bei anhaltender TSH-Stimulation steigt die Durchblutung der Schilddrüse, und schließlich kommt es zu einer Hypertrophie einzelner Zellen und des gesamten Organs: es entsteht eine Struma.

Der molekularbiologische Effekt von TSH besteht in einer Aktivierung der Adenylcyclase in der Schilddrüsenmembran. Die daraufhin einsetzende Bildung von zyklischem 3',5'-Adenosinmonophosphat aus Adenosintriphosphat führt zu einem Anstieg der Kolloidpinocytose und der Glukoseoxidation. Die bei der Glukoseoxidation gewonnene Energie wird zur Reduktion von Nikotin-Adenosin-Dinukleotidphosphat und anderen Koenzymen verwendet, die bei der Schilddrüsenhormon-Synthese und -Sekretion eine Rolle spielen. Indirekt steigert TSH auch die Thyreoglobulin-Synthese.

Die nach TSH-Stimulation ausgeschütteten Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) wandern im Serum - fast ausschließlich an Trägerproteine gebunden - in die Körper-

peripherie. Hier fördern die freien Hormonanteile Wachstum und Reifung sowie Oxidation und damit Wärmeproduktion des Körpers. T_3 und T_4 sind unter anderem an der Regulation des Fettstoffwechsels beteiligt und beeinflussen den Calcium- und Phosphathaushalt.
Ein pathologisch erhöhter Schilddrüsenhormonspiegel übt auf die Glykogen- und Eiweiß-Synthese eine hemmende Wirkung aus, während normale Konzentrationen die Protein-Synthese ankurbeln und somit einen anabolen Effekt haben.

2.4 SCHILDDRÜSENREGELKREIS

Mit der Entdeckung der Schilddrüsenhormone (32, 37, 50) sowie von TSH (1, 48, 58) und TRH (28) zeigte sich, daß die Schilddrüsenfunktion durch einen komplizierten Regelkreis gesteuert wird, von dem man sich heute folgendes Bild macht (Abb. 1):

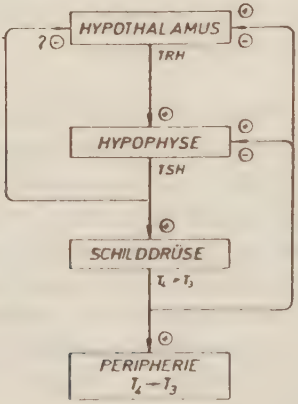

Abb. 1: Regulation der Schilddrüsenfunktion
⊕ = Stimulation, ⊖ = Suppression (nach 5)

In der Eminentia mediana des Hypothalamus wird der überwiegende Anteil an TRH synthetisiert (47). Es handelt sich um ein Tripeptid, das aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Histidin und Prolin besteht (Abb. 2).

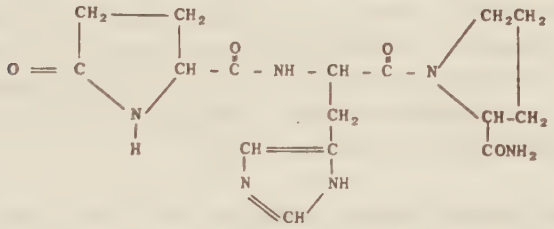

Abb. 2: Struktur des Thyreotropin-Releasing Hormone (TRH)

Über ein Portalgefäßsystem gelangt TRH zur Hypophyse und induziert in den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens die Abgabe von TSH an den Kreislauf. Auch die TSH-Synthese wird durch TRH angeregt. Neuere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß TRH auch bei der Neurotransmission eine Rolle spielt (47).

Die TSH-Serumkonzentration ist der adäquate Reiz für die Produktion und Sekretion von T_3 und T_4. Unter physiologischen Bedingungen wird die Konzentration von T_3 und T_4 im Serum durch einen Rückkopplungsmechanismus zwischen Hypophyse und Schilddrüse gesteuert. Die Schilddrüsenhormone induzieren im Hypophysenvorderlappen die Synthese eines Hemmproteins, das die Bildung und Freisetzung von TSH verhindert.
Umstritten ist bislang die Frage, ob nur eines oder beide Schilddrüsenhormone für die Bildung dieses Hemmproteins verantwortlich sind (11, 12, 120).
Die Vorstellung, daß die zirkulierenden Schilddrüsenhormone auch die hypothalamische TRH-Synthese beeinflussen, wird in neuerer Zeit angezweifelt (64).

Kommt es unter erhöhtem Hormonspiegel zu einer Hemmung der hypophysären TSH-Sekretion, so läßt sich auch durch große exogen verabreichte TRH-Mengen keine sichere Erhöhung des TSH-Spiegels erreichen. Dieser Regelmechanismus mit negativer Rückkopplung reagiert erst wieder auf ein Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentration in den Normbereich mit einer erneuten Steigerung der TSH-Sekretion. Auf Grund des großen Reservoirs in Form von proteingebundenem Hormon sowie der Möglichkeit, durch Dejodierung von T_4 in der Peripherie das stoffwechselaktivere T_3 zu erhalten, benötigt der Körper unter physiologischen Bedingungen keinen schneller wirkenden Regelmechanismus (12).

Der Schilddrüsenregelkreis unterliegt zu einem gewissen Grade zentralnervösen Einflüssen. Schwankungen der Körpertemperatur beeinflussen über thermorezeptive Hirnareale und psychische oder körperliche Belastung - wahrscheinlich zum Teil über das limbische System - den Hypothalamus. Kälte, psychische und physische Belastung steigern, Wärme und Ruhe senken den Sollwert dieses Regelkreises (99). Ein adrenergischer Reiz steigert also die Aktivität des Systems Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse.
Die Existenz eines circadianen Rhythmus war lange umstritten (104, 112), wird aber durch neuere Untersuchungen bestätigt (60, 105).

2.5 STÖRUNGEN DES SCHILDDRÜSENREGELKREISES

Innerhalb des Regelkreises können verschiedene Störungen auftreten:
Bei der Hyperthyreose besteht eine autonome Hormonüberproduktion durch die Schilddrüse. In diesem Falle ist die TSH-Serumkonzentration supprimiert und steigt auch unter TRH nicht an (Abb. 3). Selten ist eine hypophysäre Form der Hyperthyreose, die durch einen TSH-sezernierenden Tumor der Hypophyse hervorgerufen wird. Beim autonomen Adenom findet

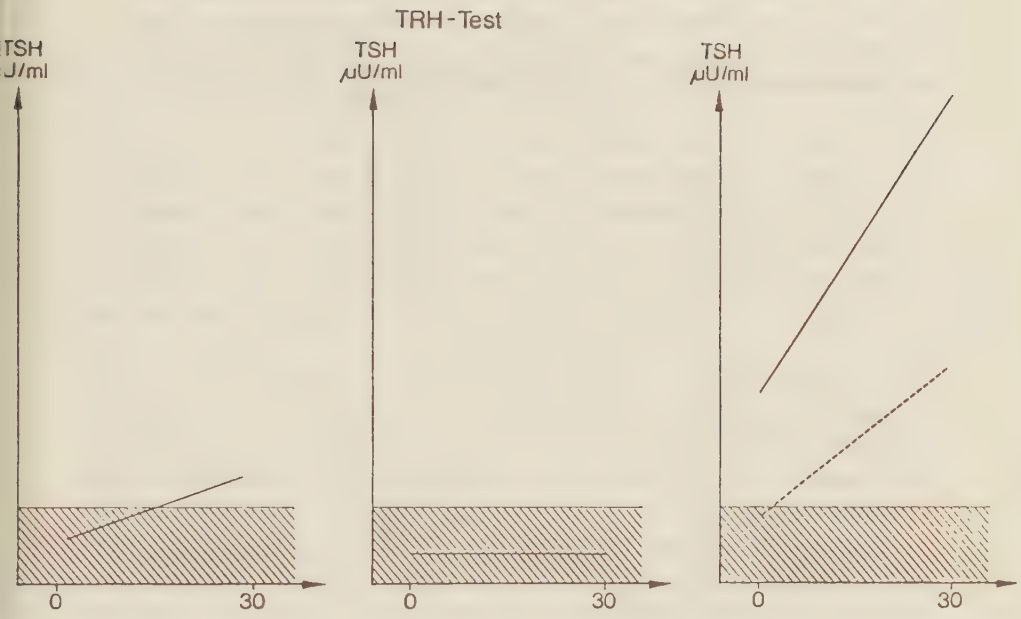

Abb. 3: Der TRH-Test in der Schilddrüsendiagnostik (nach 8)

in einem bestimmten Bezirk der Schilddrüse eine TSH-unabhängige Schilddrüsenhormonproduktion statt, während das übrige Drüsengewebe kompensatorisch eine Unterfunktion aufweist.

Bei der Hypothyreose unterscheidet man neben der thyreogenen (primären) eine hypophysäre (sekundäre) sowie eine hypothalamische (tertiäre) Form. Die beiden letzten Formen sind außerordentlich selten. Da wegen des niedrigen Schilddrüsenhormonspiegels eine Hemmung der TSH-Inkretion ausbleibt, ist bei der primären Hypothyreose der TSH-Spiegel stark erhöht. Die hypophysäre Form beruht auf einer totalen oder partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, während

die Ursache der hypothalamischen Hypothyreose eine mangelnde TRH-Bildung oder -Sekretion ist. Der basale TSH-Spiegel ist bei beiden Formen sehr niedrig. Die hypothalamische Hypothyreose reagiert auf TRH-Stimulation mit einem Anstieg des TSH-Spiegels, die hypophysäre Form hingegen nicht.

3. DER RADIOIMMUNOASSAY (RIA)

Bis zur Einführung des Radioimmunoassay (RIA) wurden quantitative Hormonbestimmungen fluorimetrisch, photometrisch oder mit biologischen Methoden vorgenommen. Während mit fluorimetrischen und photometrischen Verfahren nur bestimmte Hormongruppen nachgewiesen werden konnten, mußten die biologischen Methoden in Speziallabors durchgeführt werden. Trotz eines großen Arbeitsaufwands waren die Ergebnisse oft ungenau und die Reproduzierbarkeit ungenügend.

Mit der Entdeckung, daß auch relativ kleine Proteohormone die Bildung spezifischer Antikörper anregen können, ergaben sich neue analytische Möglichkeiten. Diese Erkenntnis und die Entwicklung radiologischer Markierungsverfahren waren die Voraussetzung zur Entwicklung eines ersten RIA im Jahre 1960 (124). Außer der hohen Spezifität immunologischer Verfahren und der großen Empfindlichkeit radiologischer Methoden bildet vor allem die einfachere Handhabung einen wesentlichen Vorteil des RIA gegenüber dem Bioassay. Heutzutage werden mit dem radioimmunologischen Verfahren neben vielen Hormonen auch nicht-hormonale Substanzen und Pharmaka routinemäßig in Serum oder Urin bestimmt.

3.1 PRINZIP DES RIA

Die Grundlage des RIA bildet die Wechselwirkung eines Antigens (Ag) mit einem spezifischen Antikörper (Ak). Werden gleichzeitig radioaktiv markiertes Antigen (*Ag) und nicht markiertes Antigen mit dem spezifischen Antikörper inkubiert, so stellt sich schließlich ein Gleichgewicht ein (Abb. 4).

Abb. 4: Prinzip des Radioimmunoassay (nach 84)

Voraussetzung dafür ist, daß markiertes und nicht markiertes Ag keine Unterschiede in ihrer Bindungsfähigkeit an den Antikörper aufweisen. Je größer der Anteil an Ag ist, desto weniger markiertes Ag wird an den Ak gebunden. Bei konstanter Menge an markiertem Ag und Ak ergibt sich ein von der Menge des zu bestimmenden Antigens abhängiges Verhältnis von freier zu Antikörper-gebundener Aktivität.
Durch das Mitführen von Ansätzen mit definierten Mengen an Ag (sog. Standards) wird es möglich eine Standardkurve zu erstellen, von der die unbekannte Ag-Konzentration abgelesen werden kann.

Grundsätzlich unterscheidet man beim Radioimmunoassay folgende Arbeitsschritte:

- Zugabe einer konstanten Menge von markiertem Ag zu Standard bzw. Serumprobe
- Zugabe einer konstanten Menge des spezifischen Ak zu jedem Ansatz
- Inkubation
- Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Ag
- Messung der gebundenen oder freien Aktivität
- Quantitative Bestimmung der Konzentration der Proben anhand der Standardkurve

3.1.1 Markierung des Antigens

Zur Markierung von Proteohormonen wird heutzutage überwiegend ^{125}J eingesetzt, da es auf Grund seiner Halbwertzeit (60 d) und seiner guten Nachweisbarkeit (insbesondere Röntgen-K-Strahlung von 27,4 KeV) den übrigen Jodisotopen in der In-vitro-Diagnostik überlegen ist.
Ein gebräuchliches Verfahren zur Markierung mit ^{125}J beruht auf der Verwendung von Chloramin T. Das als $Na^{125}J$ vorliegende Jod wird durch Chloramin T in elementares ^{125}J umgewandelt und in einen Tyrosylrest des zu markierenden Proteins eingebaut. Um eine gute Empfindlichkeit des Radioimmunoassay zu erreichen, muß die spezifische Aktivität möglichst hoch sein. Das Problem bei der Markierung ist eine Veränderung der immunologischen Eigenschaften des Tracerproteins (20, 99).

3.1.2 Antikörper

Der Antikörper wird - aus ökonomischen Gründen - meist vom Kaninchen gewonnen. Die Produktion von spezifischen Antikörpern wird durch wiederholte Injektionen (sog. Booster-Injektionen) des Antigens induziert. Bei den Antikörpern handelt es sich um Serumproteine, die zur Gammaglobulin-Fraktion gehören und von Plasmazellen gebildet werden.
Da auch ein gereinigtes Antiserum verschiedene, ähnlich gebaute Antikörper enthält, sind Kreuzreaktionen nicht zu vermeiden. Angaben über die Kreuzreaktionen des Antikörpers erlauben Rückschlüsse auf die Spezifität und damit Qualität eines Tests.

3.1.3 Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Antigen

Zur Trennung von freiem und gebundenem Antigen werden verschiedene Methoden angewandt:

- Festkörperverfahren (solid phase)
- Filtration
- Dialyse
- Adsorption an Dextran-beschichtete Aktivkohle
- Anionenaustauscher
- Papierelektrophorese
- Ausfällen mit einem zweiten Antikörper (Doppelantikörpertechnik)

Für die Bestimmung von Proteohormonen hat sich die Doppelantikörpertechnik als die am einfachsten zu handhabende Methode erwiesen. Hierbei wird gegen den Ag-Ak-Komplex ein zweiter Antikörper gebildet, der, an Cellulose gebunden, als präzipitierender Ak dient. Der präzipitierende Ak bindet sich an den primären Komplex und fällt diesen aus. Die nicht Antikörper-gebundenen Antigene bleiben im Überstand gelöst. Durch Absaugen oder Filtration wird das Präzipitat vom Überstand getrennt.

3.1.4 Messung und Auswertung

Präzipitat und/oder Überstand werden im Gamma-Probenwechsler gemessen. Trägt man die Standard-Kurve in einem Koordinatensystem auf, so kann man aus den gemessenen Aktivitäten die gesuchte Antigen-Konzentration ermitteln. Für das Auftragen auf der Ordinate gibt es mehrere Möglichkeiten:

- Impulsrate (Ipm)
- der Quotient B/T, d.h. das Verhältnis der Antikörper-gebundenen Aktivität (B) zur Gesamtaktivität (T)
- der Quotient B/B_0, d.h. als Quotient der Antikörper-gebundenen Aktivität nach Zugabe einer bestimmten Menge nicht markierten Ag durch die Antikörper-gebundene Aktivität ohne Zugabe von nicht markiertem Ag
- der Quotient B/F, d.h. als Verhältnis der Antikörper-gebundenen Aktivität (B) zur nicht Antikörper-gebundenen Aktivität (F)

Auf der Abszisse wird die Konzentration - linear oder logarithmisch - aufgetragen.

3.2 TSH-TRH-TEST

Mit der Beschreibung biologischer Eigenschaften (27) und der In-vitro-Synthese (15, 30) von TRH waren die Voraussetzungen für eine Prüfung der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse geschaffen (27, 45, 66, 71).
Heutzutage ist der TSH-TRH-Test fester Bestandteil der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (7, 8, 38, 70, 115, 118).
Der TSH-TRH-Test wird folgendermaßen durchgeführt:
Nach der Blutentnahme für die TSH-Bestimmung vor TRH-Stimulation (Basalwert) werden 0,1 - 0,5 mg TRH intravenös injiziert (34, 49, 94, 118). Je nach Autor werden 20 - 40 min später eine oder mehrere Blutproben zur Bestimmung des TSH-Spiegels unter TRH-Stimulation abgenommen (74, 78, 88, 118).
Während euthyreote Patienten unter TRH mit einem Anstieg des TSH-Spiegels reagieren, beobachtet man bei hyperthyreoten Patienten - infolge des beschriebenen negativen Rückkopplungsmechanismus - auch auf große, exogen verabfolgte TRH-Mengen keine TSH-Ausschüttung (vgl. 2.4).
Bei primär hypothyreoten Patienten kommt es nach TRH-Stimulation zu einer weiteren Steigerung des bereits vorher erhöhten TSH-Serumspiegels. Zwischen der sehr seltenen sekundären und tertiären Hypothyreose kann man nur bei einem vollständigen Ausfall der Hypophyse differenzieren (vgl. 2.4). Falls noch Hypophysenreste aktiv sind, kann es - wie bei der hypothalamischen Form - zu einem "normalen" Anstieg des TSH-Spiegels kommen.
Eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Störung des Schilddrüsenregelkreises läßt sich mit dem TSH-TRH-Test nicht machen.

4. BESCHREIBUNG DER GEPRÜFTEN TESTBESTECKE

4.1 TSH (RIA) - Abbott*)

Das Testbesteck wird tiefgefroren versandt und enthält:

- hTSH Standardpräparationen in Pferdeserum mit 0,2 % Natriumazid (NaN_3) in den Konzentrationen: 0,0; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 40,0 mU/l
- ^{125}J-hTSH (ca. 0,1 µCi/ml) in 0,1 mol/l TRIS-Puffer mit 0,3 % Rinderserumalbumin (BSA) und 0,2 % NaN_3
- hTSH-Antiserum vom Kaninchen in 0,1 mol/l TRIS-Puffer mit 0,3 % BSA und 0,2 % NaN_3
- Polyäthylenglykol (PEG 6 000) als 16 %ige Lösung in 0,09 mol/l Barbitalpuffer
- 0,1 mol/l TRIS-Puffer mit 0,3 % BSA und 0,2 % NaN_3

Nachdem alle Testreagentien aufgetaut und auf Raumtemperatur erwärmt sind, pipettiert man 0,1 ml der Standardpräparate bzw. der Patientenseren in die Teströhrchen. Anschließend werden jeweils 0,3 ml Antiserum zugegeben. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird in die dafür vorgesehenen Röhrchen 0,1 ml des Null-Standards und 0,3 ml TRIS-Puffer gegeben. Die Gläschen werden geschüttelt, verschlossen und für 3 h im Wasserbad bei 37 °C inkubiert (sog. kalte Vorinkubation). Nach der Vorinkubation wird jedem Röhrchen 0,1 ml ^{125}J-hTSH-Lösung zugesetzt, geschüttelt, verschlossen und im Wasserbad bei 37 °C für 18 h inkubiert (sog. heiße Inkubation).
Zur Trennung von Ak-gebundenem und freiem Hormon gibt man in jedes Röhrchen 3 ml PEG-Lösung, mischt und zentrifugiert 10 min bei 3 000 x g. Der Überstand wird vorsichtig abgegossen und die verbleibende Aktivität gemessen (B). Vorweg wird die Totalaktivität (T) anhand von drei repräsentativen Proben ermittelt.
Bei der Auswertung wird die Aktivität des Präzipitats (B) jeweils auf T bezogen. Das Auftragen der Eichkurve erfolgt auf normalem Millimeterpapier.

4.2 TSH (RIA) - Behring**)

Das Testbesteck enthält:

- hTSH-Standard (64 ng), lyophilisiert

---

*) Abbott GmbH/Eschborn
**) Behringwerke AG/Marburg

- ^{125}J-hTSH (ca. 0,2 µCi/ml), lyophilisiert
- Anti-hTSH-Serum vom Kaninchen, lyophilisiert
- Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel, gebunden an aktivierte Cellulose, lyophilisiert
- Puffertrockenmischung aus 7,8 g $NaHPO_4 \cdot 2\ H_2O$, 0,75 g KH_2PO_4, 0,5 g NaN_3 und 5,0 g BSA
- Tween 20

Der Puffer und die Standardpräparationen (0,0; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0; 16,0; 32,0 µg/l) sowie Anti-hTSH-Serum und ^{125}J-hTSH-Lösung werden nach Vorschrift angesetzt.
In jedes Teströhrchen werden nacheinander 0,1 ml Puffer, 0,1 ml Patientenserum bzw. Standardlösung, 0,1 ml ^{125}J-hTSH und 0,1 ml Antikörper pipettiert, gemischt und verschlossen für 22 h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Ablauf der Inkubation wird das Anti-Kaninchen-Gammaglobulin in einem Gemisch aus Puffer und Tween 20 suspendiert und unter ständigem Rühren der Lösung in jedes Röhrchen 0,5 ml pipettiert. Die Röhrchen werden verschlossen und 5 h auf dem Rotator bei 20 - 30 Upm durchmischt. Danach wird 10 min bei 2 500 x g zentrifugiert und der klare Überstand vorsichtig abgesaugt. Der Rückstand wird mit jeweils 2,5 ml des Puffer-Tween-20-Gemisches gewaschen und erneut zentrifugiert. Nach dem Absaugen wird die Aktivität des gereinigten Präzipitats (B) gemessen. Vorweg wird die Totalaktivität anhand von drei repräsentativen Proben ermittelt.

Bei der Auswertung werden die Meßwerte der Proben (B) auf die Impulsrate des Null-Standards (B_0 = 100 %) bezogen. Die Standardkurve wird auf halblogarithmischem Netz aufgetragen (Konzentration auf der logarithmischen X-Achse).

4.3 RIA-mat®-TSH*)

Das Testbesteck enthält:

- hTSH-Standard (80 µU), lyophilisiert
- ^{125}J-hTSH (ca. 1 µCi/ml), lyophilisiert
- hTSH-Antikörper vom Kaninchen, lyophilisiert
- Anti-Kaninchen-Gammaglobulin von der Ziege, gebunden an Festkörper, lyophilisiert
- Pufferkonzentrat (nach Verdünnung 0,01 mol/l Phosphat mit 0,5 % BSA, pH 7,4)

---

*) Byk-Mallinckrodt/Dietzenbach

Der Puffer, die TSH-Standards (0,0; 0,6; 1,25; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 40,0; 80,0 mU/l) und das Antikörper-Lyophilisat werden nach Vorschrift angesetzt.
In jedes Teströhrchen werden 0,1 ml Patientenserum bzw. Standard, 0,1 ml Antikörperlösung und 0,2 ml Puffer pipettiert. Anschließend wird 16 - 24 h bei Raumtemperatur inkubiert (sog. kalte Vorinkubation).
Am folgenden Tag wird das lyophilisierte ^{125}J-hTSH in Puffer gelöst und in jedes Röhrchen 0,1 ml pipettiert, durchmischt und 16 - 24 h bei Raumtemperatur inkubiert (sog. heiße Inkubation).
Am dritten Tag wird das Anti-Kaninchen-Gammaglobulin in Puffer suspendiert und unter ständigem Rühren in jedes Röhrchen 0,5 ml Lösung gegeben. Die Gefäße werden anschließend verschlossen und 3 h auf dem Rotator bei 20 - 30 Upm durchmischt. Danach wird 5 - 10 min bei 2 500 x g zentrifugiert, der klare Überstand vorsichtig abgesaugt und mit jeweils 1,0 ml verdünnter Pufferlösung gewaschen. Abschließend wird nochmals zentrifugiert, der Überstand entfernt und die Aktivität des Niederschlags im Gamma-Probenwechsler gemessen (B). Vorweg wird die Totalaktivität (T) anhand von drei repräsentativen Proben ermittelt.
Bei der Auswertung werden die Impulsraten im Niederschlag (B) auf die des Null-Standards (B_0) bezogen. Die Standardkurve wird auf halblogarithmischem Netz aufgetragen (Konzentration auf der logarithmischen X-Achse).

4.4 TSH (RIA) - Henning*)

Das Testbesteck enthält:

- hTSH-Standardpräparationen in Humanserum (0,0; 0,78; 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25,0; 50,0 mU/l)
- ^{125}J-hTSH (ca. 0,5 µCi/ml)
- hTSH-Antiserum vom Kaninchen
- Anti-Kaninchen-Gammaglobulin von der Ziege
- Puffer

In jedes Teströhrchen wird 0,1 ml Patientenserum bzw. Standard und 0,1 ml hTSH-Antiserum pipettiert. Die Röhrchen werden verschlossen für 8 h bei Raumtemperatur inkubiert (sog. kalte Vorinkubation).
Alle Gefäße werden mit 0,1 ml ^{125}J-hTSH versetzt, wieder verschlossen und für 26 h bei Raumtemperatur inkubiert (sog. heiße Inkubation). Danach werden die Proben mit 0,1 ml präzipitierendem Anti-Kaninchen-Gammaglobulin versetzt, ver-

*) Henning Berlin GmbH/Berlin

schlossen und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird in alle Reaktionsgefäße 0,5 ml H_2O pipettiert und 10 min bei 2 000 x g zentrifugiert. Mit Hilfe einer mitgelieferten Absaugvorrichtung wird der Überstand entfernt, mit 1,0 ml H_2O gewaschen und erneut zentrifugiert. Nachdem der Überstand abgesaugt ist, wird die Aktivität jedes Teströhrchens gemessen (B). Vorweg wird die Totalaktivität anhand von drei repräsentativen Proben ermittelt (T).
Bei der Auswertung wird die Zählrate eines jeden Röhrchens (B) auf die Impulsrate des Null-Standards (B_0) bezogen. Die Standardkurve wird auf halblogarithmischem Netz aufgetragen (Konzentration auf der logarithmischen X-Achse).

5. METHODIK

5.1 DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Folgende TSH (RIA)-Testbestecke wurden im Rahmen eines Simultanvergleiches geprüft:

- TSH (RIA)-Abbott
- TSH (RIA)-Behring
- RIA-mat® TSH (Byk)
- TSH (RIA)-Henning

Zur Bestimmung der Intra- und Inter-Assay-Varianz wurde bei jedem Testlauf ein Poolserum mitgeführt. Für den Pool wurden Seren euthyreoter Patienten verwendet. Nach dem Mischen wurde der Serumpool portioniert und bis zur Verwendung tiefgefroren aufbewahrt.
Für die Kontrolle der Richtigkeit - außerdem der Intra- und Inter-Assay-Varianz - wurden Richtigkeitsseren mit niedrigem (A), normalem (B) und hohem (C) TSH-Gehalt[1] verwendet. Da die Richtigkeitsseren erst im späteren Verlauf der Studie zur Verfügung standen, konnten sie nicht bei allen Testläufen bestimmt werden.
Zur klinischen Prüfung wurden Seren von Schilddrüsen-Patienten der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Würzburg verwendet. Nach der Blutentnahme wurden die Seren portioniert und bis zur Testdurchführung bei -20 °C tiefgefroren aufbewahrt. Von den Seren aller Patienten wurden T_3U (Trilute®[2]), T_3 (RIA) (Seralute®[2]), T_4 (Tetralute®[2]) und der TSH-Wert vor und 30 min nach Stimulation mit TRH (Relefact®[3] 0,2 mg i.v.) bestimmt.
T_3U, T_4, T_3 (RIA) sowie der RIA-mat®TSH (Byk) wurden von einer medizinisch-technischen Assistentin, die übrigen Tests vom Autor durchgeführt. Pool- und Richtigkeitsseren liefen jeweils dreifach, die Patientenseren doppelt. Die Erstellung

---

1) Byk-Mallinckrodt/Dietzenbach
2) Miles GmbH/Frankfurt
3) Hoechst AG/Frankfurt/Main

der Standardkurve und die Auswertung erfolgten von Hand.

5.2 UNTERSUCHUNGSGUT

Die klinische Diagnostik basiert auf einem Fragebogen mit Punktewertung (6, 86). Dabei wurde auf eine ausführliche Anamnese, vor allem in Hinblick auf eine vorausgegangene Therapie mit die Schilddrüsenfunktion beeinflussenden Pharmaka, besonderer Wert gelegt (6, 10). Außerdem wurde zur Lokalisationsdiagnostik bei allen Patienten ein ^{99m}Tc-Szintigramm angefertigt.

Aufgrund der klinischen Symptomatik, des Szintigramms sowie der Ergebnisse von T_3U, T_4, T_3 (RIA) und FTI erfolgte eine Einteilung des Untersuchungsgutes von insgesamt 90 Personen:

- 60 euthyreote Patienten (davon 48 Frauen und 12 Männer)
- 4 hypothyreote Patienten
- 18 hyperthyreote Patienten
- 8 strumaresezierte euthyreote Patienten

Von den 48 euthyreoten Frauen nahmen 8 zum Untersuchungszeitpunkt orale Kontrazeptiva ein. Auf eine weitere Unterteilung nach dem Alter wurde in Anbetracht der geringen Fallzahl verzichtet. Die Ergebnisse des hier zu prüfenden TSH-TRH-Tests spielten bei der Einteilung des Patientenguts keine Rolle. Für die Beurteilung der Laborergebnisse wurden die in Tab. 1 aufgeführten Normbereiche zugrunde gelegt. Diese Normbereiche waren in Anlehnung an die 2s-Bereiche euthyreoter Patienten festgelegt worden.

Test	Normbereich
T_3U	37,0 - 61,0 %
T_4	3,0 - 10,5 mg/l
FTI	120 - 600
T_3 (RIA)	1,1 - 2,8 µg/l

Tab. 1: Normbereiche der routinemäßig durchgeführten Schilddrüsen-in-vitro-Tests

5.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Ergebnisse wurden mit Methoden der medizinischen Statistik geprüft. Folgende Symbole wurden verwendet:

n	Fallzahl
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
$\tilde{x}$	Median (Zentralwert)
s	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	mittlerer Fehler des Mittelwertes
$V = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$	Variationskoeffizient (%)

Da die Verteilung der TSH-Werte annähernd logarithmisch ist, wurde als Lagemaß der Verteilung der Median $\tilde{x}$ anstatt des arithmetischen Mittelwertes $\bar{x}$ verwendet. Aus demselben Grund sind 2s-Bereiche für die Festlegung eines klinischen Normbereiches wenig geeignet. Daher wurde als 95 % - Normbereich (= 95 % - Toleranzintervall) das Intervall zwischen dem 0,025- und dem 0,975-Quantil graphisch ermittelt.

Die Inter-Assay-Varianz wurde teilweise aus Doppel-, teilweise aus Dreifach-Bestimmungen berechnet:

a) Doppel-Bestimmungen:

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{2} \frac{(x_{i,j} - \bar{x}_i)^2}{2-1} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{n} (x_{i,j} - x_{i,2})^2$$

Dabei sind
j = 1, 2 die beiden Werte der i-ten Doppelbestimmung,
n = Anzahl der Doppelbestimmungen.

b) Dreifach-Bestimmungen:

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{3} \frac{(x_{i,j} - \bar{x}_i)^2}{3-1}$$

$$= \frac{1}{3n} \sum_{i=1}^{n} (x_{i,1}^2 + x_{i,2}^2 + x_{i,3}^2 - x_{i,1} \cdot x_{i,2} - x_{i,2} \cdot x_{i,3} - x_{i,1} \cdot x_{i,3})$$

Dabei sind
j = 1, 2, 3 die drei Werte der i-ten Dreifach-Bestimmung,
n = Anzahl der Dreifach-Bestimmungen.

Die entsprechenden Variationskoeffizienten "Intra-Assay" ergeben sich nach

$$V = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100 \ (\%)$$

wobei $\bar{x}$ der Mittelwert der gemittelten Doppel- bzw. Dreifach-Bestimmungen ist.

Die untere Nachweisgrenze der Tests (Sensitivität) wurde folgendermaßen ermittelt: Die Standardabweichung der gemessenen Impulszahl ist ihre Wurzel. Um eine zuverlässige Abgrenzung zu erreichen, wählt man üblicherweise das Dreifache der Standardabweichung. Sucht man auf der Ordinate den B/B_0-Wert auf, der um die dreifache Standardabweichung unter B_0 liegt, so erhält man die untere Nachweisgrenze des Tests als den aus der betreffenden Standardkurve abzulesenden Konzentrationswert.

6. ERGEBNISSE

6.1 HANDHABUNG DER VERSCHIEDENEN TESTBESTECKE

In Tab. 2 sind für die Durchführung und Handhabung der Tests wichtige Daten zusammengestellt.
Hinsichtlich der Inkubationsbedingungen bestehen bei den geprüften Tests erhebliche Unterschiede: bis auf Fa. Behring empfehlen alle Hersteller die Durchführung einer kalten Vorinkubation. Fa. Abbott schreibt eine Inkubationstemperatur von 37 ^{o}C vor; für alle anderen Kits genügt Raumtemperatur (RT). Die Inkubation mit dem präzipitierenden Antikörper wird bei den Tests der Firmen Behring und Byk unter ständigem Rotieren mit 20 - 30 Upm durchgeführt; bei Fa. Abbott entfällt diese Inkubation, weil der primäre Ag - Ak - Komplex mit PEG ausgefällt wird.
Aus den Inkubationszeiten und den Arbeitszeiten ergibt sich die gesamte Testdauer. Sie ist - bezogen auf einen 8-Stunden-Tag und jeweils 100 Ansätze - für den TSH (RIA) - Abbott mit 26 h am kürzesten; für den RIA-mat®TSH werden wegen der langen kalten Vorinkubation 49 h benötigt. Da der RIA-mat®TSH routinemäßig von einer technischen Assistentin durchgeführt wurde (vgl. 5.1), läßt sich die Arbeitszeit nur bedingt mit den anderen Tests vergleichen.

Bezüglich der Handhabung schneidet der Abbott-Kit am besten ab. Einerseits liegen die Reagenzien bereits gebrauchsfertig vor, andererseits erspart die unkomplizierte Trennung von freiem und gebundenem ^{125}J-TSH durch Dekantieren Arbeitszeit. Etwas umständlich ist die Inkubation im Wasserbad, da die leichten Kunststoffröhrchen ohne besondere Maßnahmen aufschwimmen. Ähnlich einfach läßt sich der TSH (RIA) Henning durchführen. Im Vergleich dazu sind die Tests von Behring und Byk arbeitsaufwendiger. Im Hinblick auf die Durchführung besteht zwischen diesen beiden Kits kaum ein Unterschied.

Testbesteck	TSH (RIA)-Abbott	TSH (RIA)-Behring	RIA-mat®TSH	TSH (RIA)-Henning
Vorinkubation	3 h	-	16 h	7 h
I. Inkubation	18 h	18 h	16 h	15 h
II. Inkubation	-	5 h (20 - 30 Upm)	3 h (20 - 30 Upm)	0,5 h
Inkubationsbedingungen	37 °C	RT	RT	RT
Testdauer bei 100 Proben	26 h	42 h	49 h	28 h
Arbeitszeit	2,7 h	3,3 h	3,1 h	2,8 h
Zahl der Standards	6	8	9	8
Standards gebrauchsfertig	+	-	-	+
Ansatz der Standards	Serum	Puffer	Puffer	Serum
Ordinate der Standardkurve	B/T (%)	B/B_0 (%)	B/B_0 (%)	B/B_0 (%)
Abszisse der Standardkurve	Konzentr. lin.	Konzentr. log.	Konzentr. log.	Konzentr. log.
Benötigte Serummenge	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Probenvolumen I. Inkubation	0,5 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,3 ml
Meßbereich	2,5 - 40,0 mU/l	1,6 - 110,0 mU/l	0,6 - 80,0 mU/l	0,8 - 50,0 mU/l
Meßdauer je Probe	1 min	2 min	2 min	1 min

Tab. 2: Übersicht zur Methodik der geprüften TSH (RIA)-Tests

Die Anzahl der mitzuführenden Standards für die Standardkurve liegt zwischen 6 und 9. Den Tests der Firmen Abbott und Henning sind die Standards in Rinderserum bzw. Humanserum gebrauchsfertig beigegeben, während bei Fa. Behring und Fa. Byk aus dem vorliegenden Lyophilisat erst eine Verdünnungsreihe in Puffer angesetzt werden muß. Ebenso wie die Standardpräparationen bieten die Firmen Abbott und Henning auch die übrigen Reagenzien gebrauchsfertig an, so daß ein Ansetzen von Lösungen entfällt.
Beim TSH (RIA)-Abbott wird die Standardkurve auf linearem Netz erstellt: auf der Ordinate wird die Konzentration, auf der Abszisse B/T in Prozent aufgetragen. Bei allen übrigen Tests erfolgt eine semilogarithmische Darstellung der Standardkurve: auf der Ordinate wird die Konzentration logarithmisch, auf der Abszisse B/B_0 (%) linear aufgetragen. Die Fa. Behring nennt für die Umrechnung ihrer - in µg/l angegebenen - Standards in mU/l den Faktor 3,3.
Bei einem Preisvergleich zum Zeitpunkt der Untersuchung lagen die Kosten des RIA-mat®TSH über den Angeboten der anderen Firmen.

6.2 EMPFINDLICHKEIT UND NACHWEISGRENZEN DER VERSCHIEDENEN TESTARTEN

Als untere Grenze der Nachweisbarkeit betrachten wir ein Verhältnis B/B_0, das sich aus der Subtraktion der dreifachen Standardabweichung von B_0 ergibt (Tab. 3). Beim Abbott-Kit wurde vom Verhältnis B/T in B/B_0 umgerechnet. Da die Nachweisgrenzen teilweise weit unter dem niedrigsten Standard lagen, mußten die Werte graphisch extrapoliert werden. In Tab. 3 sind außerdem die jeweils niedrigsten und höchsten Standardkonzentrationen aufgeführt.

Testbesteck	Abbott	Behring	Byk I	Byk II	Henning
$(B_0-3s)/B_0$	96,3 %	96,4 %	96,5 %	96,7 %	96,9 %
untere Nachweisgrenze	0,4 mU/l	1,3 mU/l	0,7 mU/l	0,3 mU/l	0,4 mU/l
niedrigster Standard	2,5 mU/l	1,6 mU/l	0,6 mU/l	0,6 mU/l	0,8 mU/l
90 %-Intercept	1,6 mU/l	2,7 mU/l	1,7 mU/l	0,8 mU/l	1,6 mU/l
80 %-Intercept	3,6 mU/l	5,9 mU/l	3,2 mU/l	1,6 mU/l	3,5 mU/l
50 %-Intercept	16,0 mU/l	21,5 mU/l	17,0 mU/l	7,0 mU/l	13,0 mU/l
höchster Standard	40,0 mU/l	107 mU/l	80,0 mU/l	80,0 mU/l	50,0 mU/l

Tab. 3: Nachweisgrenzen (Empfindlichkeit) und Kennwerte der Standardkurven der verschiedenen Tests

Unterhalb der Nachweisgrenzen und oberhalb der höchsten Standardwerte verzichten wir auf eine quantitative Angabe der TSH-Konzentration.
90 %-, 80 %- und 50 %-Intercept dienen der groben Beschreibung des Kurvenverlaufs und sind somit ein Maß für die Empfindlichkeit eines Tests in Abhängigkeit von der Konzentration.

6.3 QUALITÄTSPRÜFUNG

6.3.1 Präzision

Um die Präzision der verschiedenen Testbestecke bestmöglich vergleichen zu können, wurden die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten simultan anhand von Parallelbestimmungen derselben Serumprobe ermittelt.

Die unterschiedliche Fallzahl der einzelnen Tests ist darauf zurückzuführen, daß zur Berechnung nur Werte verwendet werden konnten, die zwischen unterer Nachweisgrenze und oberer Meßbereichsgrenze lagen.
Während der Durchführung dieser Untersuchung wurde beim RIA-mat®TSH ein sprunghafter Abfall der Testwerte beobachtet. Um eine objektive Bewertung vornehmen zu können, mußten die Ergebnisse von uns in zwei Gruppen unterteilt werden, und zwar in RIA-mat®TSH I (Byk I) und RIA-mat®TSH II (Byk II). Auf Anfrage gab der Hersteller an, daß dieser Unterschied auf eine Verbesserung der Tracerreinigung zurückzuführen sei.

6.3.1.1 Intra-Assay-Variabilität

Zur Kontrolle der Intra-Assay-Variabilität dienten:

- das routinemäßig mitgeführte Poolserum (Tab. 4),
- die Seren zur Richtigkeitskontrolle (vgl. 6.3.2) mit niedrigem, normalem und hohem TSH-Spiegel (Tab. 5 a - c),
- Seren euthyreoter Patienten vor bzw. 30 min nach Stimulation mit 0,2 mg TRH i.v. (Tab. 6 a und b).

Für das Poolserum und die Seren zur Richtigkeitskontrolle erfolgte die Berechnung des Variationskoeffizienten auf der Basis von Dreifachbestimmungen, für die Seren der euthyreoten Patienten auf Grund von Doppelbestimmungen (vgl. 5.1 und 5.3).
Die Tabellen zeigen, daß die Intra-Assay-Varianz in starkem Maße von der TSH-Konzentration abhängt. Der Verlauf dieser Abhängigkeit ist aber bei den einzelnen Tests unterschiedlich. Unbefriedigend sind die erheblich und uneinheitlich variierenden Mittelwerte.

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	18	1,7	25,1
Behring	10	18,7	10,1
Byk I	31	9,1	12,8
Byk II	17	3,5	5,2
Henning	6	2,0	21,8

Tab. 4: Intra-Assay-Variabilität für das eigene Poolserum

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	3,7	28,6
Behring	5	4,5	19,0
Byk I	7	7,6	14,3
Byk II	3	3,9	6,9
Henning	6	2,2	16,8

Tab. 5 a: Intra-Assay-Variabilität für das Richtigkeits-Serum A mit niedrigem TSH-Spiegel (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 1,6 - 4,6 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	9,2	7,7
Behring	5	7,3	8,9
Byk I	7	25,0	17,0
Byk II	3	7,4	7,4
Henning	6	6,1	4,5

Tab. 5 b: Intra-Assay-Variabilität für das Richtigkeits-Serum B mit normalem TSH-Spiegel (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 6,4 - 14,4 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	22,2	7,5
Behring	5	13,6	5,7
Byk I	oberhalb des Meßbereichs		
Byk II	3	17,9	2,4
Henning	6	15,4	5,3

Tab. 5 c: Intra-Assay-Variabilität für das Richtigkeits-Serum C mit hohem TSH-Spiegel (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 25,8 - 41,8 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Doppelbest.	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	35	1,8	27,1
Behring	37	3,6	19,9
Byk I	34	3,8	13,3
Henning	29	1,6	19,2

Tab. 6 a: Reproduzierbarkeit des TSH-Basiswertes von Seren euthyreoter Patienten

Testbesteck	Zahl der Doppelbest.	$\bar{x}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	34	12,3	11,1
Behring	38	9,3	9,1
Byk I	35	19,6	19,0
Henning	29	10,6	4,3

Tab. 6 b: Reproduzierbarkeit des TSH-Stimulationswertes von Seren euthyreoter Patienten

6.3.1.2 Inter-Assay-Variabilität

Zur Kontrolle der Inter-Assay-Varibilität dienten:

- das routinemäßig mitgeführte Poolserum (Tab. 7 und 8),
- die Seren zur Richtigkeitskontrolle mit niedrigem, normalem und hohem TSH-Gehalt (Tab. 9 a - c, 10 a - c).

Die Inter-Assay-Varianz wurde einerseits aus den Mittelwerten der Dreifachbestimmungen, andererseits - im Hinblick auf die Verhältnisse bei routinemäßigen Einfachbestimmungen der Testseren - aus den jeweils ersten Werten ermittelt.

Wie schon bei der Intra-Assay-Varianz (vgl. 6.3.1.1) zeigt sich auch eine Abhängigkeit der Inter-Assay-Varianz von der TSH-Konzentration.
Erwartungsgemäß liegen die Variationskoeffizienten der Einfachbestimmungen meist höher als die aus den Mittelwerten von Dreifachbestimmungen errechneten Koeffizienten.

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	18	1,70 ± 0,12	30,9
Behring	10	18,66 ± 1,40	23,7
Byk I	31	9,10 ± 0,44	27,2
Byk II	17	3,55 ± 0,09	10,8
Henning	6	1,98 ± 0,10	12,5

Tab. 7: Inter-Assay-Variabilität für das eigene Poolserum, berechnet aus den Mittelwerten von Dreifachbestimmungen

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	18	1,82 ± 0,18	42,7
Behring	10	18,81 ± 1,32	22,4
Byk I	31	9,86 ± 0,41	23,4
Byk II	17	3,67 ± 0,31	8,6
Henning	6	2,07 ± 0,21	24,3

Tab. 8: Inter-Assay-Variabilität für das eigene Poolserum, errechnet aus den jeweils ersten Werten (entspr. Einfachbestimmungen)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	3,74 ± 0,31	18,3
Behring	4	4,50 ± 0,88	39,0
Byk I	7	7,57 ± 0,47	16,6
Byk II	3	3,93 ± 1,37	34,7
Henning	6	2,19 ± 0,04	4,2

Tab. 9 a: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum A mit niedrigem TSH-Spiegel, errechnet aus den Mittelwerten von Dreifachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 1,6 - 4,6 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	9,18 ± 0,56	13,6
Behring	5	7,27 ± 0,42	12,9
Byk I	7	25,01 ± 3,60	38,1
Byk II	3	7,37 ± 0,45	6,1
Henning	6	6,07 ± 0,23	9,5

Tab. 9 b: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum B mit normalem TSH-Spiegel, errechnet aus den Mittelwerten von Dreifachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 6,4 - 14,4 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	22,24 ± 0,87	8,7
Behring	5	13,66 ± 0,44	7,3
Byk I	oberhalb des Meßbereichs		
Byk II	3	17,93 ± 1,97	19,0
Henning	6	15,42 ± 0,42	6,7

Tab. 9 c: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum C mit hohem TSH-Spiegel, errechnet aus den Mittelwerten von Dreifachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 25,8 - 41,8 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	3,71 ± 0,28	16,7
Behring	5	5,02 ± 0,96	46,2
Byk I	6	7,30 ± 1,35	24,7
Byk II	3	4,21 ± 1,35	33,1
Henning	6	2,27 ± 0,13	10,6

Tab. 10 a: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum A mit niedrigem TSH-Spiegel, errechnet für Einfachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 1,6 - 4,6 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	9,35 ± 0,89	19,0
Behring	5	7,10 ± 0,53	16,9
Byk I	6	26,65 ± 3,52	36,8
Byk II	3	7,63 ± 0,66	10,5
Henning	6	6,21 ± 0,20	7,1

Tab. 10 b: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum B mit normalem TSH-Spiegel, errechnet für Einfachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 6,4 - 14,4 mU/l)

Testbesteck	Zahl der Testläufe	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (mU/l)	V (%)
Abbott	5	22,54 ± 0,70	6,7
Behring	5	14,18 ± 0,42	7,1
Byk I	oberhalb des Meßbereichs		
Byk II	3	18,72 ± 1,31	12,4
Henning	6	15,50 ± 0,28	4,1

Tab. 10 c: Inter-Assay-Variation für das Richtigkeits-Serum C mit hohem TSH-Spiegel, errechnet für Einfachbestimmungen (95 %-Toleranzbereich lt. Hersteller: 25,8 - 41,8 mU/l)

6.3.2 Richtigkeit

Zur Richtigkeitskontrolle wurden bei einem Teil der Testläufe drei Kontrollseren mit unterschiedlichem TSH-Gehalt mitgeführt. Die vom Hersteller (vgl. 5.1) angegebenen Sollwerte und 2s-Toleranzbereiche sind in Tab. 11 zusammengestellt.

Thyroid Control Serum niedriger TSH-Gehalt (A)	3,1 ± 1,5 mU/l
Thyroid Control Serum normaler TSH-Gehalt (B)	10,4 ± 4,0 mU/l
Thyroid Control Serum hoher TSH-Gehalt (C)	33,8 ± 8,0 mU/l

Tab. 11: Sollwerte und 2-s-Toleranzbereiche der Seren zur Richtigkeitskontrolle

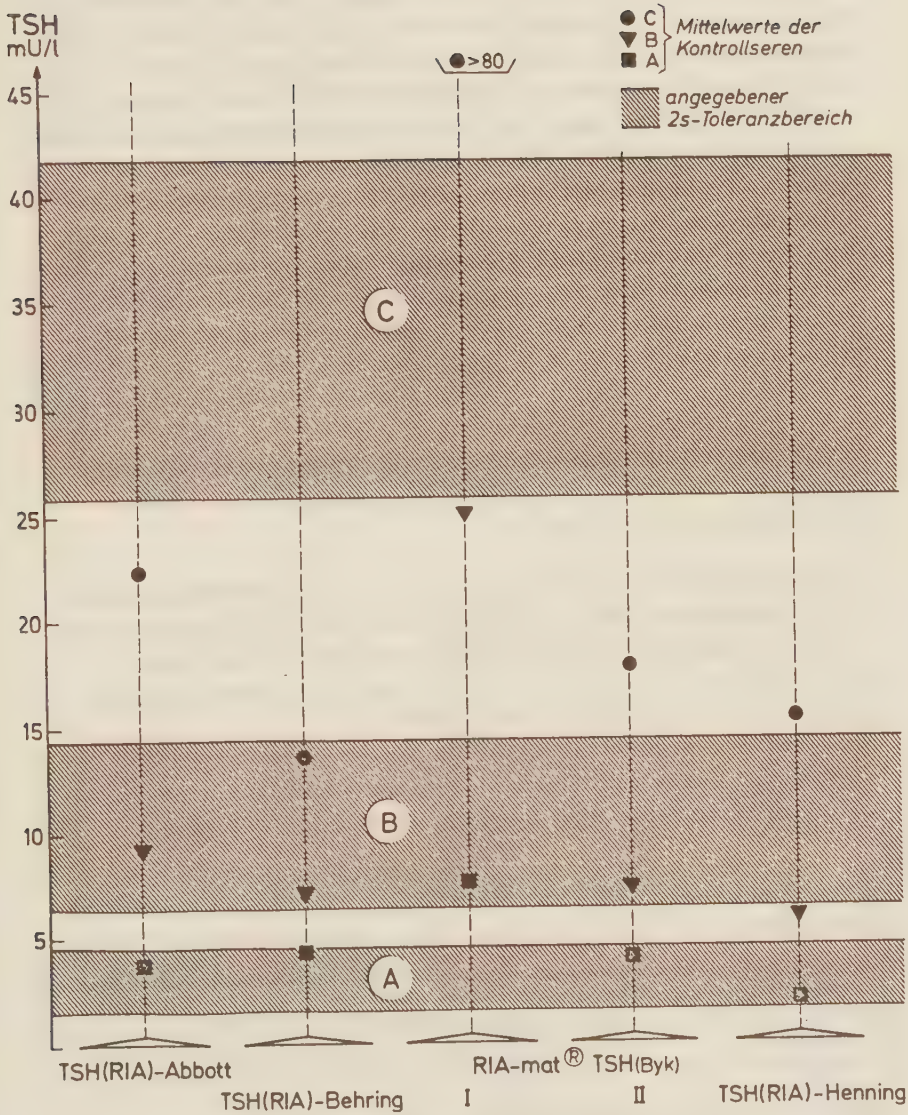

Abb. 5: 2s-Toleranzbereiche und die von den verschiedenen Testarten bestimmten Mittelwerte der Richtigkeitsseren A, B und C

In Abb. 5 sind die für die jeweiligen Tests bestimmten Mittelwerte im Vergleich zu den vom Hersteller der Kontrollseren angegebenen Toleranzbereichen dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, daß bei keinem der Tests alle drei Seren innerhalb der betreffenden Toleranzbereiche liegen. Der RIA®TSH I ergibt sogar für alle drei Kontrollseren zu hohe Werte. Die Mittelwerte des Kontrollserums mit hohem TSH-Spiegel (C) liegen bei allen geprüften Tests außerhalb der Schranken des Toleranzbereichs.
Beim Serum mit niedrigem TSH-Spiegel (A) unterscheiden sich die Mittelwerte des TSH (RIA)-Henning und des RIA-mat® TSH I um den Faktor 3,4, beim Serum mit normalem TSH-Spiegel (B) um den Faktor 4,3 (vgl. Tab. 9 a und b).

6.4 DIAGNOSTISCHE BRAUCHBARKEIT DER UNTERSUCHTEN TSH-KITS

6.4.1 TSH-Basiswert (TSH_0)

Die Abhängigkeit der TSH-Werte von Alter und Geschlecht war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Die Zahl euthyreoter Patienten wäre für einen solchen Vergleich zu gering.
Die Basiswerte (TSH_0) aller eu-, hypo- und hyperthyreoten Patienten sind in Abb. 6 dargestellt.
Aufgrund der Ergebnisse aller 60 euthyreoten Patienten wurden bei jedem der 4 parallel getesteten Kits eine eigene obere Normgrenze für den TSH_0 ermittelt (Tab. 12).

	Abbott	Behring	Byk I	Henning
obere Normgrenze	3,0 mU/l	5,0 mU/l	7,0 mU/l	3,0 mU/l
Median $\tilde{x}$	1,1 mU/l	3,0 mU/l	3,7 mU/l	1,0 mU/l

Tab. 12: Obere Normgrenze und Median des TSH-Basiswerts

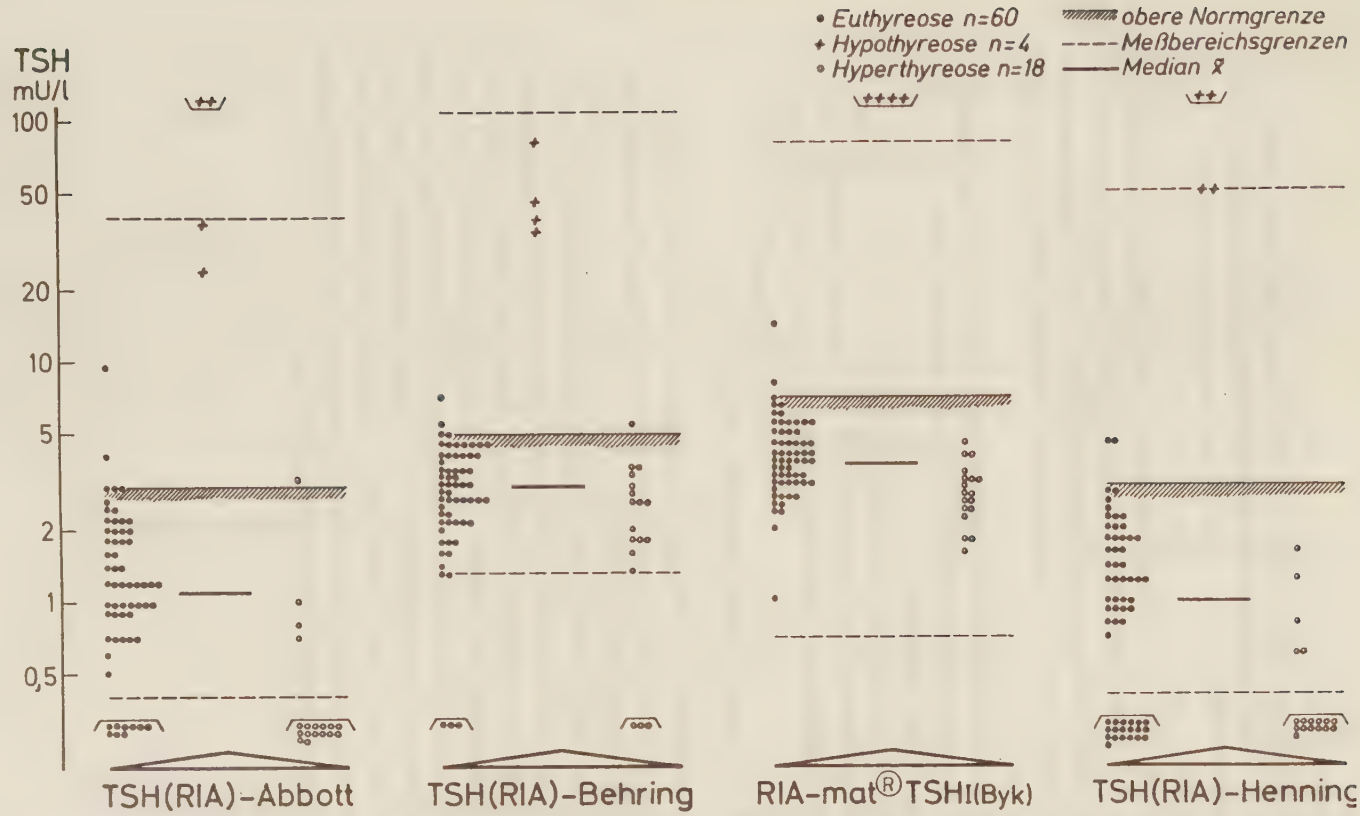

Abb. 6: TSH_o bei euthyreoten Patienten sowie Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose (logarithmische Skala)

Diese Normgrenze wurde graphisch so festgelegt, daß etwa 2,5 % aller Werte oberhalb der Grenze zu liegen kamen. Nach unten konnte keine Normgrenze gezogen werden, da die Nachweisbarkeit hier durch die Sensitivität der Kits limitiert ist.
Während beim RIA-mat®TSH keine, beim TSH (RIA)-Behring nur wenige Werte unter der Nachweisgrenze liegen, sind beim TSH (RIA)-Abbott und insbesondere beim TSH (RIA)-Henning die TSH_0-Werte der euthyreoten Patienten häufig nicht mehr meßbar.
Als Lagemaß dient der Median, der dadurch gekennzeichnet ist, daß jeweils die Hälfte aller Meßwerte über und unter diesem Wert liegen.
Der Basalwert TSH_0 diskriminiert bei allen Kits gut zwischen primärer Hypothyreose und Euthyreose, erlaubt jedoch keine Abgrenzung zwischen Euthyreose und Hyperthyreose.

6.4.2 TSH-Wert nach TRH-Stimulation (TSH_{30})

Die TSH-Werte 30 min nach Stimulation mit 0,2 mg TRH i.v. (TSH_{30}) aller eu-, hypo- und hyperthyreoten Patienten sind in Abb. 7 zusammengestellt.
Für die TSH_{30}-Werte wurde aufgrund der Ergebnisse aller euthyreoten Patienten bei jedem der 4 parallel getesteten Kits ein Normbereich festgelegt (Tab. 13). Die Grenzen wurden graphisch so gewählt, daß etwa 5 % aller Werte außerhalb dieses Bereiches zu liegen kamen. Schwierigkeiten traten bei der Bestimmung der Obergrenze des RIA-mat®TSH I auf, da hier etwa 8 % der Werte euthyreoter Patienten oberhalb des Meßbereichs lagen. In Analogie zum Basiswert wurde auch hier jeweils der Median ermittelt.

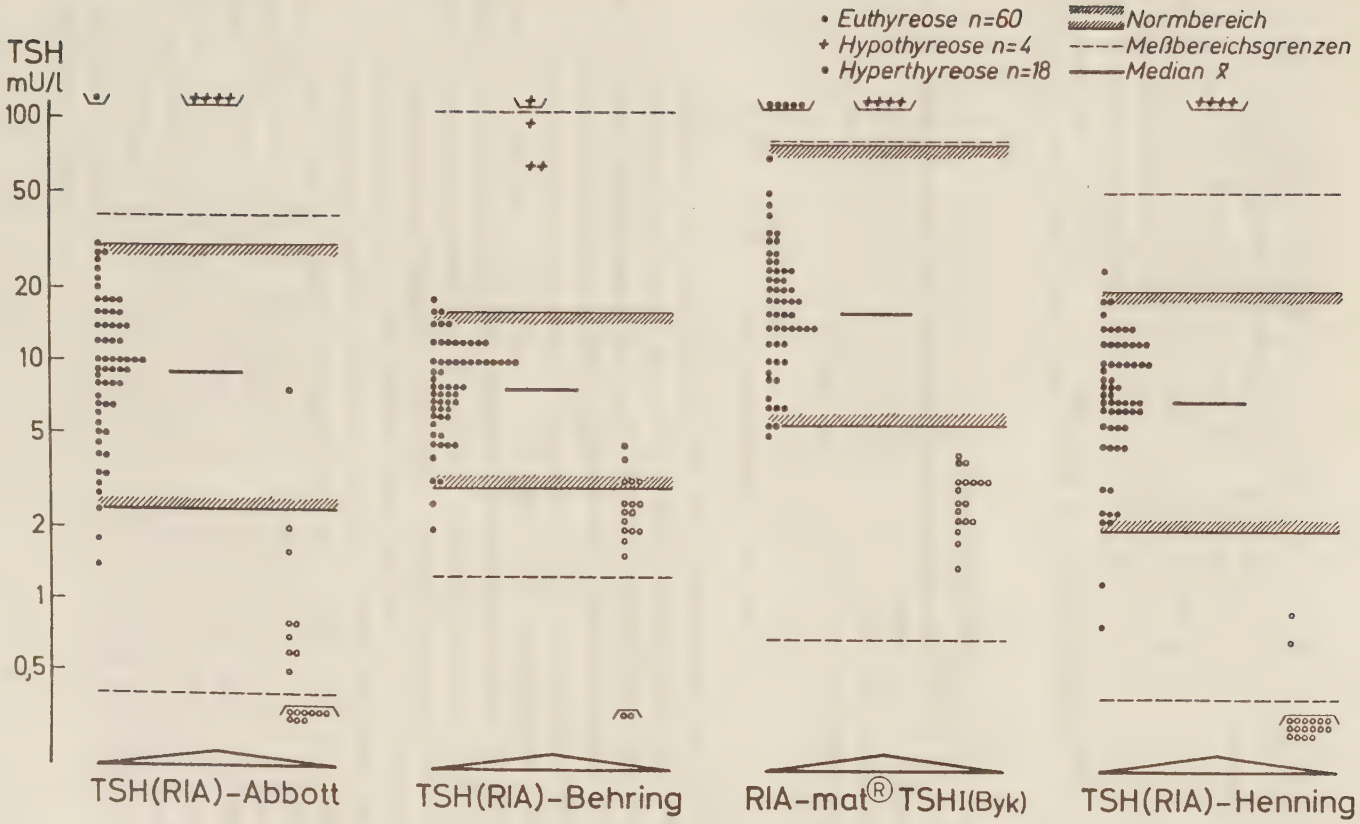

Abb. 7: TSH_{30} bei euthyreoten Patienten sowie Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose (logarithmische Skala)

	Abbott	Behring	Byk I	Henning
Normbereich	2,4 - 30,0 mU/l	3,0 - 16,0 mU/l	5,5 - 80,0* mU/l	2,0 - 18,0 mU/l
Median $\tilde{x}$	9,0 mU/l	7,7 mU/l	16,0 mU/l	7,0 mU/l

* entspricht hier der oberen Meßbereichsgrenze

Tab. 13: Normbereich und Median des TSH-Stimulationswertes

Während mit dem TSH-Basiswert gut zwischen eu- und hypothyreoter Stoffwechsellage differenziert wird, dient der TSH-Wert nach TRH-Stimulation vor allem der Abgrenzung zwischen Eu- und Hyperthyreose. Der TSH (RIA)-Behring ist allerdings hierzu schlecht geeignet.

6.4.3 TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation

Neben der Betrachtung der Absolutwerte für TSH vor bzw. nach Stimulation mit TRH besteht die Möglichkeit, den TSH-Anstieg nach TRH-Gabe zur Prüfung des Regelkreises Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse heranzuziehen. Der TSH-Anstieg nach Stimulation durch TRH läßt sich absolut oder relativ angeben.
Hinsichtlich der Berechnung des Anstiegs gibt es jedoch Probleme, sobald ein Wert außerhalb des jeweiligen Meßbereichs liegt. Um eine bei den verschiedenen Tests unterschiedliche Selektion durch Eliminierung nicht bestimmbarer Werte einzuschränken, mußten z.T. fiktive Werte eingeführt werden. Bei allen Kits wurde als fiktiver Wert für unterhalb der Nachweisgrenze liegende Konzentrationen die Hälfte dieses Grenzwertes angenommen. Für Seren, deren TSH-Wert nach TRH oberhalb des Meßbereichs liegt, ist allerdings eine zahlenmäßige Angabe des Anstiegs nicht möglich. (Als obere Meßbereichsgrenze wird der jeweils höchste Standard definiert.)

6.4.3.1 Relativer Anstieg (Q)

Wegen der angenähert logarithmischen Verteilung der TSH-Werte scheint sich vor allem der relative Anstieg ($Q = TSH_{30}/TSH_0$) als Maß für den Anstieg nach TRH-Stimulation anzubieten. Abb. 8 zeigt den relativen Anstieg für die verschiedenen Patientengruppen. Zur Abgrenzung von Eu- und Hyperthyreose dient das 2,5 %-Quantil als untere Normgrenze (Tab. 14).

	Abbott	Behring	Byk I	Henning
untere Normgrenze	2,8	1,1	1,6	2,4
Median $\tilde{x}$	8,0	2,6	4,5	6,2

Tab. 14: Untere Normgrenze und Median des relativen Anstiegs Q

Für die Hypothyreose ergeben sich lediglich beim TSH (RIA)-Behring in 3 von 4 Fällen definierte Werte; diese weisen Q-Werte auf, die denen euthyreoter Patienten entsprechen. Bei den anderen Tests ist in keinem Fall eine quantitative Angabe des relativen Anstiegs für hypothyreote Patienten möglich, da entweder Stimulationswert oder sogar beide Testwerte oberhalb des Meßbereichs liegen. Der relative Anstieg Q ist daher nicht allgemein als Anstiegsmaß geeignet.

6.4.3.2 Absoluter Anstieg (ΔTSH)

Eine andere gebräuchliche Angabe des TSH-Anstiegs nach Stimulation ist die Anstiegsdifferenz oder der absolute Anstieg ($\Delta TSH = TSH_{30}-TSH_0$) in mU/l. In Abb. 9 ist der absolute Anstieg für die verschiedenen Patientengruppen graphisch dargestellt. Zur Abgrenzung von eu- und hyperthyreoten Patienten dient das 2,5 %-Quantil als untere Normgrenze (Tab. 15). Eine obere Normgrenze läßt sich nur beim TSH (RIA)-Behring angeben (13 mU/l).

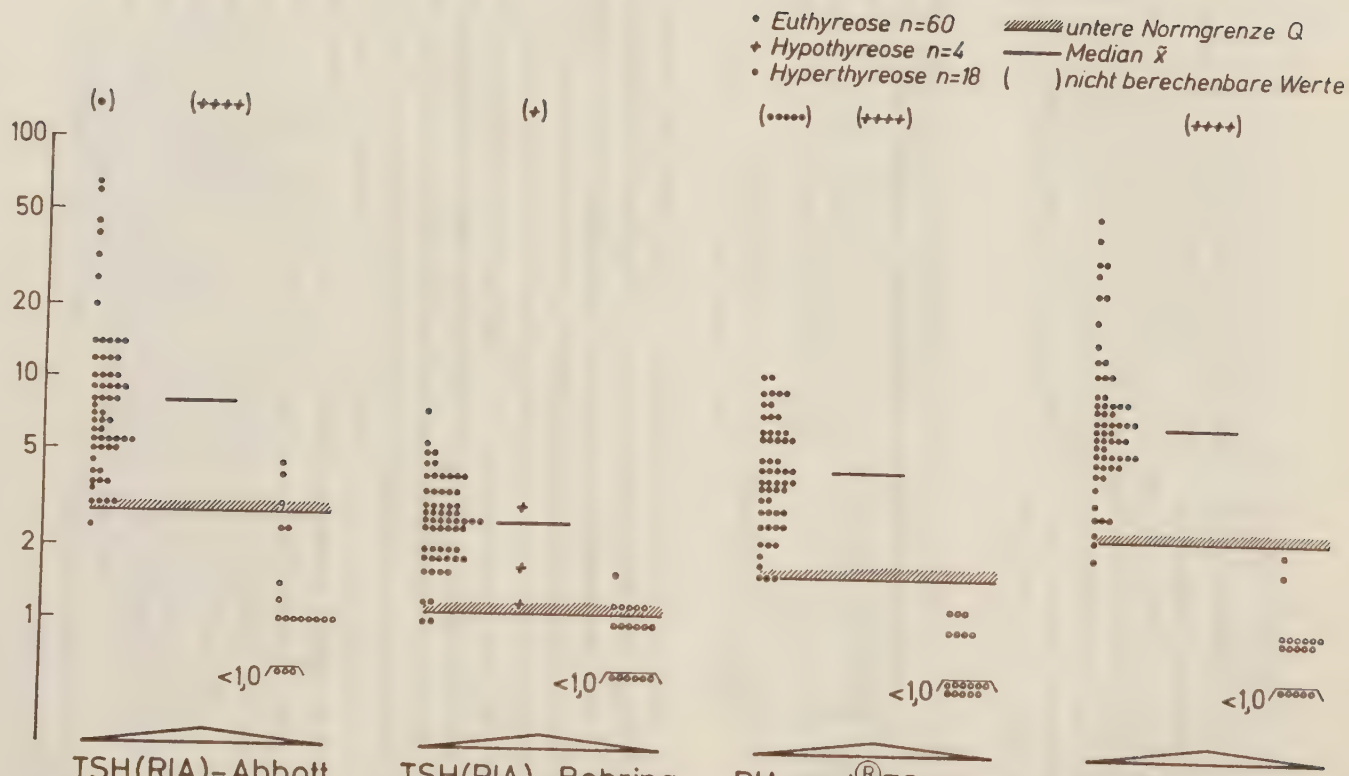

Abb. 8: Q bei euthyreoten Patienten sowie Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose (logarithmische Skala)

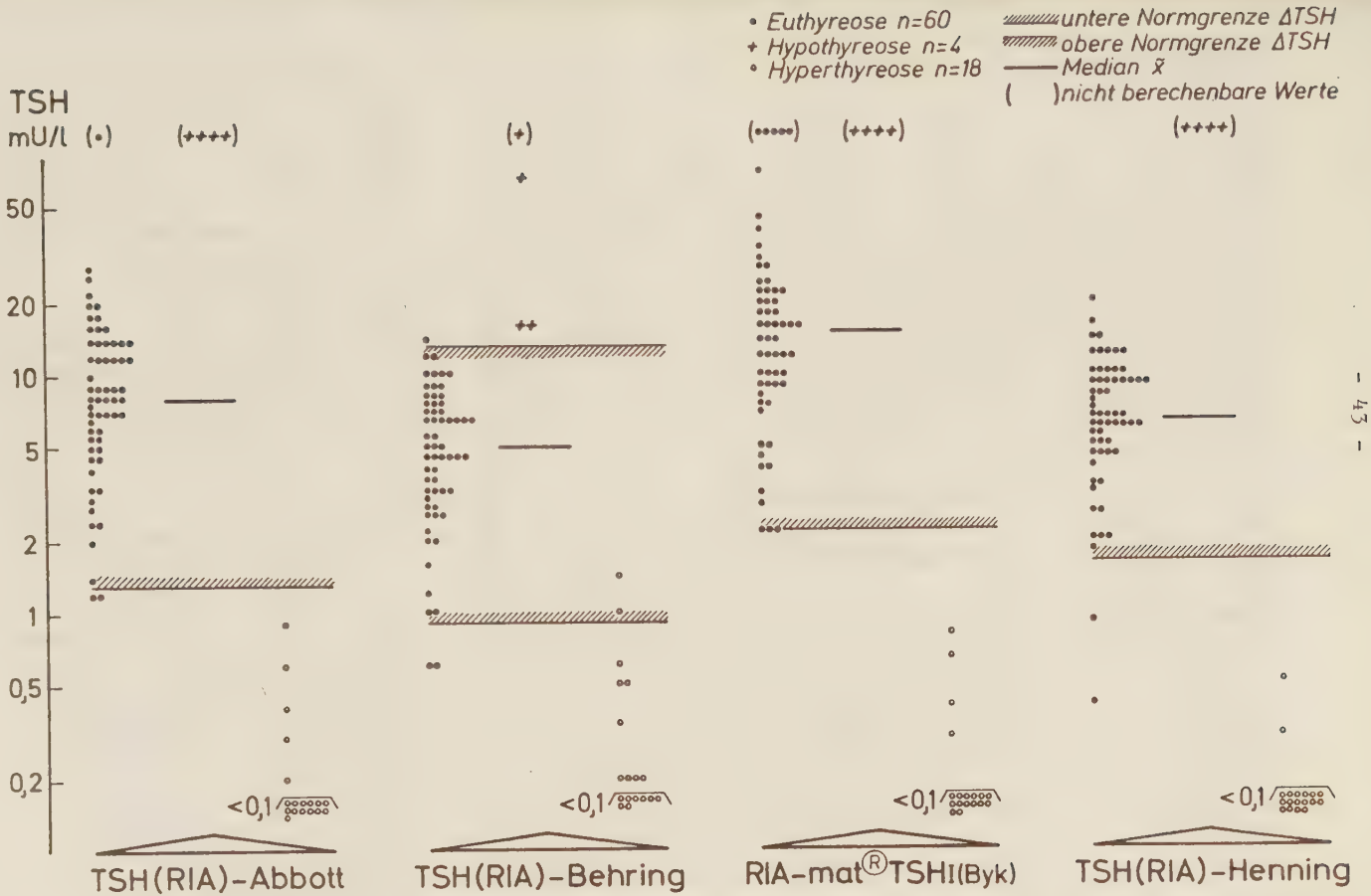

Abb. 9: ΔTSH bei euthyreoten Patienten sowie Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose (logarithmische Skala)

	Abbott	Behring	Byk I	Henning
untere Normgrenze	1,3 mU/l	0,9 mU/l	2,2 mU/l	1,6 mU/l
Median $\tilde{x}$	8,0 mU/l	5,0 mU/l	15,0 mU/l	6,2 mU/l

Tab. 15: Untere Normgrenze und Median des absoluten Anstiegs

Für die Hypothyreose ergaben sich lediglich beim TSH (RIA)-Behring definierte Werte. Diese liegen über der Normgrenze euthyreoter Patienten. Bei den anderen geprüften Tests ist in keinem Fall eine quantitative Angabe des absoluten Anstiegs möglich, da entweder der Stimulationswert oder beide Testwerte oberhalb des Meßbereichs liegen. Der absolute Anstieg ΔTSH ist daher ebenfalls im allgemeinen kein brauchbares Anstiegsmaß für die Diagnose der Hypothyreose.

6.4.4 Die Treffsicherheit der Testbestecke bei verschiedenen Patientengruppen

Als wesentliches Kriterium für die Brauchbarkeit der Tests wird ihre Treffsicherheit bei verschiedenen Schilddrüsenfunktionszuständen herangezogen. Die Beurteilung der Werte erfolgt auf der Basis der in Tab. 16 zusammengestellten Normbereiche (vgl. 6.4.1 - 3).

Normbereiche	Abbott	Behring	Byk I	Henning
Basiswert (mU/l)	3,0	5,0	7,0	3,0
Stimulationswert (mU/l)	2,4 - 30,0	3,0 - 16,0	5,5 - 80,0	2,0 - 18,0
Q_{min} (mU/l)	2,8	1,1	1,6	2,4
ΔTSH_{min} (mU/l)	1,3	* 0,9	2,2	1,6

* obere Normgrenze 13 mU/l

Tab. 16: Normgrenzen bzw. -bereiche der geprüften TSH (RIA)-Tests

Auf Grund dieser Normbereiche ist zu prüfen, ob der betreffende Funktionszustand richtig erkannt wird oder nicht (Tab. 17).

Funktionsgruppe	Euthyreose (n = 60)			Hypothyreose (n = 4)				Hyperthyreose (n = 18)			
TSH - Parameter	Basiswert über Normgrenze	Stimulationswert unter/über Normbereich	Q unter Normgrenze	ΔTSH unter Normgrenze	Basiswert unter Normgrenze	Stimulationswert unterhalb oberer Normgrenze	Q nicht berechenbar / unter Normgrenze	ΔTSH nicht berechenbar / unter Normgrenze	Basiswert (ohne Aussage)	Stimulationswert oberhalb unterer Normgrenze	Q oberhalb Normgrenze	ΔTSH oberhalb Normgrenze
Abbott	2	2/1	1	2	0	0	4/-	4/-	-	1	3	0
Behring	2	2/1	2	2	0	0	1/0	1/0	-	5	6	2
Byk I	2	1/5	0	0	0	0	4/-	4/-	-	0	0	0
Henning	2	2/1	1	1	0	0	4/-	4/-	-	0	0	0

Tab. 17: Übersicht über falsche Befunde bei den geprüften TSH (RIA)-Tests
(- = keine Aussage)

Bereits beim TSH_0 liegen alle Hypothyreosen erwartungsgemäß oberhalb des Normbereichs. Von den 18 Hyperthyreosen finden sich beim TSH (RIA)-Abbott und beim TSH (RIA)-Behring je ein Wert über der Normgrenze.

Beim TSH_{30} liegen die Hypothyreosen bei allen Tests über dem Normbereich. Eine eindeutige Abgrenzung zwischen Eu- und Hyperthyreose ist dagegen nur mit dem RIA-mat®TSH und dem TSH (RIA)-Henning möglich.

Die Wertigkeit der Anstiegsmaße ist erheblich dadurch beeinträchtigt, daß sie nicht immer berechenbar sind. Dies gilt vor allem für die Hypothyreose (vgl. 6.4.3). mit dem relativen Anstieg ist eine Abgrenzung von Eu- und Hyperthyreose nur mit dem RIA-mat®TSH und dem TSH (RIA)-Henning zuverlässig möglich. Durch den absoluten Anstieg ΔTSH gelingt dies auch mit dem TSH (RIA)-Abbott; mit dem TSH (RIA)-Behring wurden zwei der achtzehn hyperthyreoten Patienten fehldiagnostiziert.

Unter den 48 untersuchten euthyreoten Frauen befanden sich acht Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung orale Kontrazeptiva einnahmen. Hinsichtlich der TSH-Parameter unterschied sich diese Gruppe nicht von den übrigen euthyreoten Patienten.

Weiterhin wurden acht klinisch euthyreote Patienten untersucht, die sich drei Wochen bis 24 Jahre zuvor einer Strumektomie unterzogen hatten. Bei allen Patienten waren T_3U, T_4, FTI und T_3 (RIA) normal. Die Ergebnisse im TSH-TRH-Test sind von Kit zu Kit etwas unterschiedlich. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß fast alle Patienten sowohl einen erhöhten Basiswert als auch einen erhöhten Stimulationswert aufwiesen. Da häufig Werte oberhalb der Meßbereiche ermittelt wurden, konnte eine Berechnung von Q und ΔTSH nur ausnahmsweise durchgeführt werden. Während sich der relative Anstieg von dem der euthyreoten Patienten nicht unterschied, lag der absolute Anstieg in der Regel höher.

6.5 HÄUFIGKEIT UND ART DES AUFTRETENS VON NEBENWIRKUNGEN AUF TRH-INJEKTION

Von den 72 untersuchten Patienten waren 51 Patienten zum Zeitpunkt der TRH-Injektion nüchtern, die übrigen 21 nicht.

45 Patienten (63 %) gaben nach Injektion von 0,2 mg TRH i.v. subjektive Nebenwirkungen an. Häufigkeit und Art der Beschwerden sind in Tab. 18 aufgeführt. Einige Patienten gaben gleichzeitig mehrere Nebenwirkungen an.

	absolut	relativ
Hitzegefühl	26	36 %
Harndrang	14	19 %
Übelkeit	13	18 %
Schwindel	7	10 %
keine Beschwerden	27	37 %

Tab. 18: Häufigkeit und Art der meistgenannten Nebenwirkungen nach TRH-Injektion

Außerdem wurde je zweimal Herzklopfen und "Geschmack im Mund" sowie je einmal Müdigkeit und Kopfdruck als Reaktion auf TRH angegeben.
Ernsthafte, objektivierbare Störungen traten nicht auf. Auch in der Literatur finden sich keine derartigen Beobachtungen (14, 27, 34, 71, 78, 118).

7. DISKUSSION

7.1 SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT

Ein gutes Maß für die Beurteilung eines TSH-Tests ist der Verlauf der Standardkurve. Die Standardkurve erlaubt eine Aussage über die Sensitivität und Spezifität des Tests und die Präzision der gemessenen Werte. Der Verlauf der Standardkurve wird durch folgende Faktoren beeinflußt:

- Inkubationsbedingungen,
- Qualität des Antikörpers,
- Spezifische Aktivität des markierten Antigens,
- Erstellen der Standardkurve in Serum oder Puffer.

Von der Vorstellung ausgehend, daß es sich bei der Antigen-Antikörper-Reaktion um eine reine Gleichgewichtsreaktion handelt, wurden anfänglich markiertes und nicht markiertes Ag gleichzeitig zum Antikörper gegeben ("heiße Inkubation"). Bei Antikörpern mit hohen Assoziationskonstanten scheint aber die Verdrängung nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (62), so daß dieses Vorgehen zu unbefriedigenden Ergebnissen führt.
Auf Grund der Zeitabhängigkeit der Antigen-Antikörper-Reaktion kann durch eine "kalte" Vorinkubation mit späterer Zugabe des Tracers die Empfindlichkeit des RIA erheblich gesteigert werden (24, 35, 62). Eine "kalte" Vorinkubation von mehr als 72 Stunden bringt allerdings keine weitere Steigerung der Empfindlichkeit. Die Notwendigkeit einer "kalten" Vorinkubation ist heute allgemein anerkannt (20, 24, 56, 62).

In der Praxis haben jedoch lange Inkubationszeiten Nachteile für Arzt und Patienten. Man ist daher meist gezwungen, mit kürzeren Inkubationszeiten auszukommen. Die heutigen TSH (RIA)-Tests tragen dieser Forderung Rechnung. Möglichkeiten, die Inkubationsdauer zu verkürzen, bestehen in einer Verringerung des Inkubationsvolumens (z.B. Henning) oder in einer Erhöhung der Inkubationstemperatur (z.B. Abbott) (24).

Auf die Verwandtschaft zwischen TSH, LH und HCG wurde bereits hingewiesen (vgl. 2.2). Frühere Untersuchungen (63, 69, 111) über die Kreuzreaktivität zwischen diesen drei Proteohormonen zeigen, daß klinisch relevante Verschiebungen des TSH-Wertes bei Schwangeren und Patienten mit Blasenmole oder Chorioepitheliom auftreten können. Durch Zugabe eines Überschusses an HCG (z.B. 10 I.E. HCG je Probe) werden alle entsprechenden Antikörper abgesättigt. Auch bei weiterer Zugabe von HCG und LH tritt keine Kreuzreaktion mehr auf. Dieses Vorgehen wurde bei den Assays von Behring und Henning gewählt. Abbott gibt an, daß durch eine sorgfältige Antikörperreinigung keine Kreuzreaktivität mit HCG und nur eine geringe mit FSH und LH besteht. Die Firma Byk-Mallinckrodt macht keine Angaben über die Kreuzreaktionen der verwendeten Antikörper.

Einen erheblichen Einfluß auf die Steilheit der Standardkurve übt die Affinität des Ag-Ak-Komplexes aus. Es muß vor allem berücksichtigt werden, daß es sich nicht um einen einzigen, sondern um ein Gemisch von Antikörpern handelt, von denen jeder eine eigene Affinitätskonstante gegenüber dem Antigen besitzt. Sehr inhomogene Antikörpermischungen aus Antikörpern mit hoher und niedriger Affinität zum Antigen führen zu einem sogenannten hook-Effekt, d.h. einem Buckel der Standardkurve im Bereich niedriger Ag-Konzentrationen (20).
Von Bedeutung ist auch die spezifische Aktivität des markierten Ag. Einerseits wird, im Interesse einer guten Nachweisbarkeit, eine möglichst hohe spezifische Aktivität angestrebt, andererseits erhöht sich dann die Abspaltung von radioaktivem Jod durch Radiolyse. Außerdem wird die Antigenität des TSH bei hoher spezifischer Markierung wesentlich verändert (24).

Ein wichtiger Grund für die auffälligen Differenzen bei der TSH-Bestimmung mit den verschiedenen Tests dürfte das Ansetzen der Standardkurve in Albumin-Puffer oder in TSH-armem Serum sein. Die Ursache dafür, daß auf einer in Puffer angesetzten Standardkurve höhere TSH-Werte abgelesen werden als von einer Serum-Standardkurve wird einem bislang ungeklärten

Serum-Effekt zugeschrieben (31, 62). Bekannt ist lediglich, daß ein Zusammenhang mit der spezifischen Aktivität des eingesetzten ^{125}J-TSH besteht (24, 29, 62). Golstein und Vanhaelst (31) finden im Bereich des 50 %-Intercept eine Differenz um den Faktor 2,5 zwischen einer Standardkurve in Puffer und TSH-armem Serum. Sie empfehlen daher, zur Vereinfachung der Sollwerte, die Standardkurve routinemäßig in TSH-armem Serum anzusetzen (vgl. Tab. 2).
Betrachtet man als repräsentatives Maß für den Anstieg der Standardkurve den sogenannten 50 %-Intercept (B/B_0 = 0,5) der Tests, so zeigt sich, daß der RIA-mat® TSH II mit einem 50 %-Intercept bei 7,0 mU/l die steilste Standardkurve aller geprüften Tests besitzt. Den flachsten Verlauf hat der TSH (RIA)-Behring, dessen 50 %-Intercept 21,5 mU/l beträgt (vgl. Abb. 10 - 14 und Tab. 3).

7.2 QUALITÄTSPRÜFUNG

7.2.1 Die Inter-Assay-Varianz des Testergebnisses in Abhängigkeit von der TSH-Konzentration

In Abschnitt 6.3.1.2 wurde die Abhängigkeit des Inter-Assay-Variationskoeffizienten von der TSH-Konzentration gezeigt. Zur Veranschaulichung der Abhängigkeit der Inter-Assay-Varianz über den gesamten Konzentrationsbereich bietet sich folgendes Verfahren an: Über sämtliche Testläufe der verschiedenen Testarten werden Mittelwerte und Standardabweichungen der B/B_0-Quotienten für die einzelnen Standard-Konzentrationen berechnet. Die Standardabweichungen dieser Quotienten werden graphisch als Kurvenbänder dargestellt (Abb. 10 - 14). Diesen Kurvenbändern kann für jede Konzentration die entsprechende Varianz der Konzentration graphisch entnommen werden: Die Breite des Bandes in x - Richtung entspricht der Standardabweichung für die jeweilige Konzentration. Auf diese Weise erhält man Variationskoeffizienten der Standards V*, die den entsprechenden Inter-Assay-Variations-

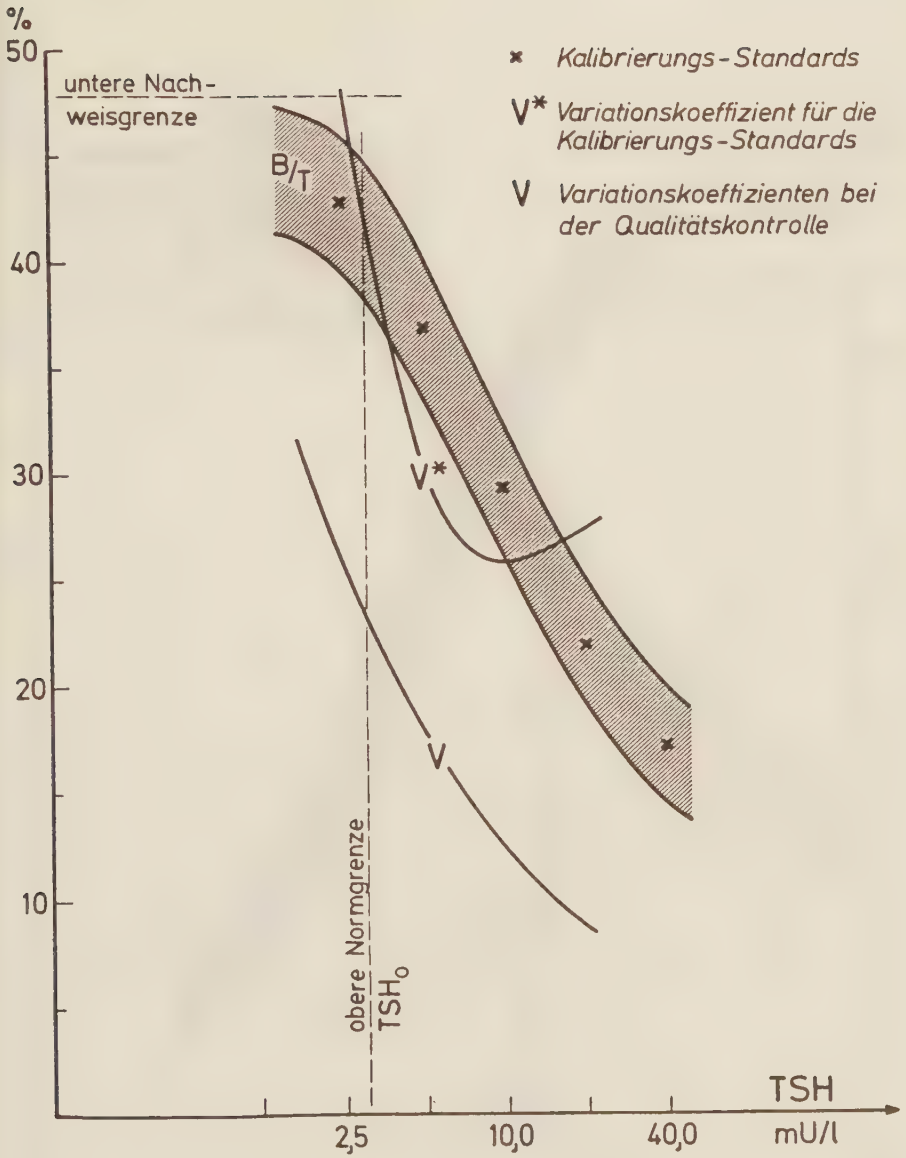

Abb. 10: Standardkurve und Inter-Assay-Variation der Kalibrierungs-Standards bzw. Qualitätskontrolle beim TSH (RIA) Abbott

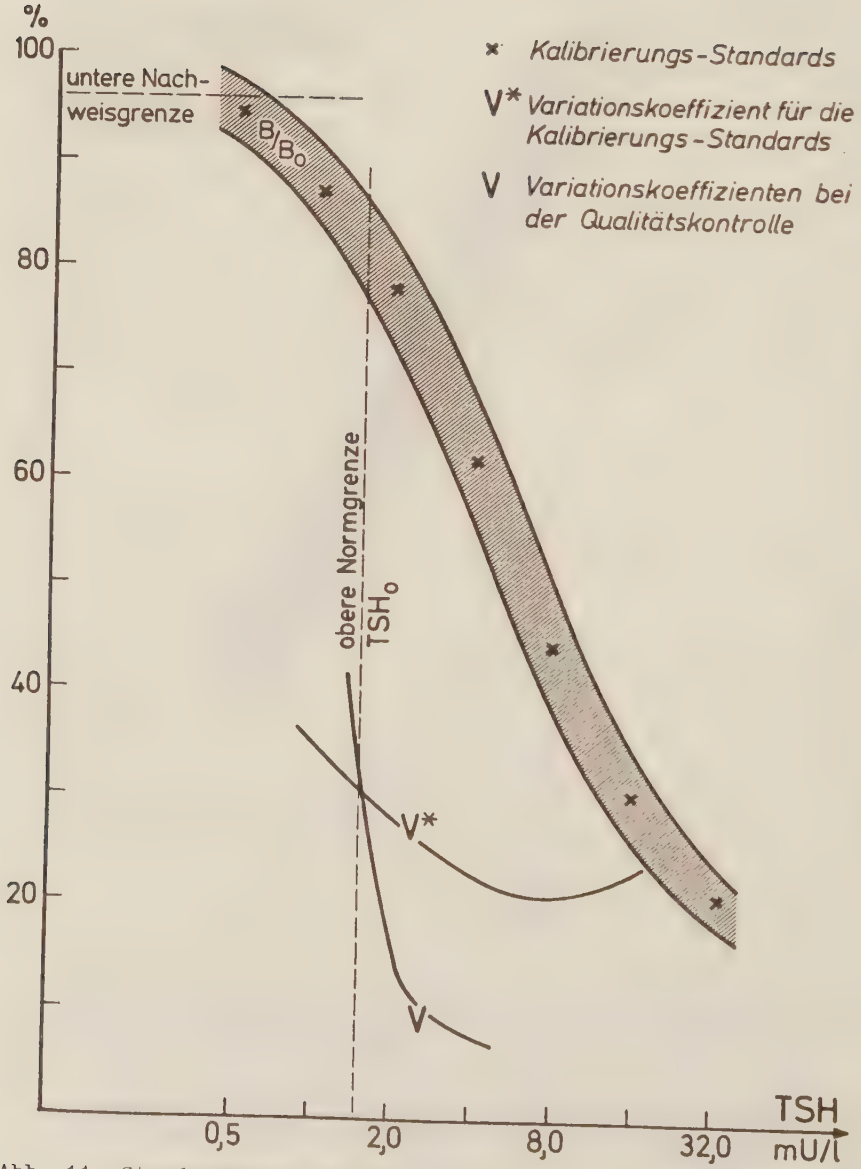

Abb. 11: Standardkurve und Inter-Assay-Variation der Kalibrierungs-Standards bzw. Qualitätskontrolle beim TSH (RIA) Behring

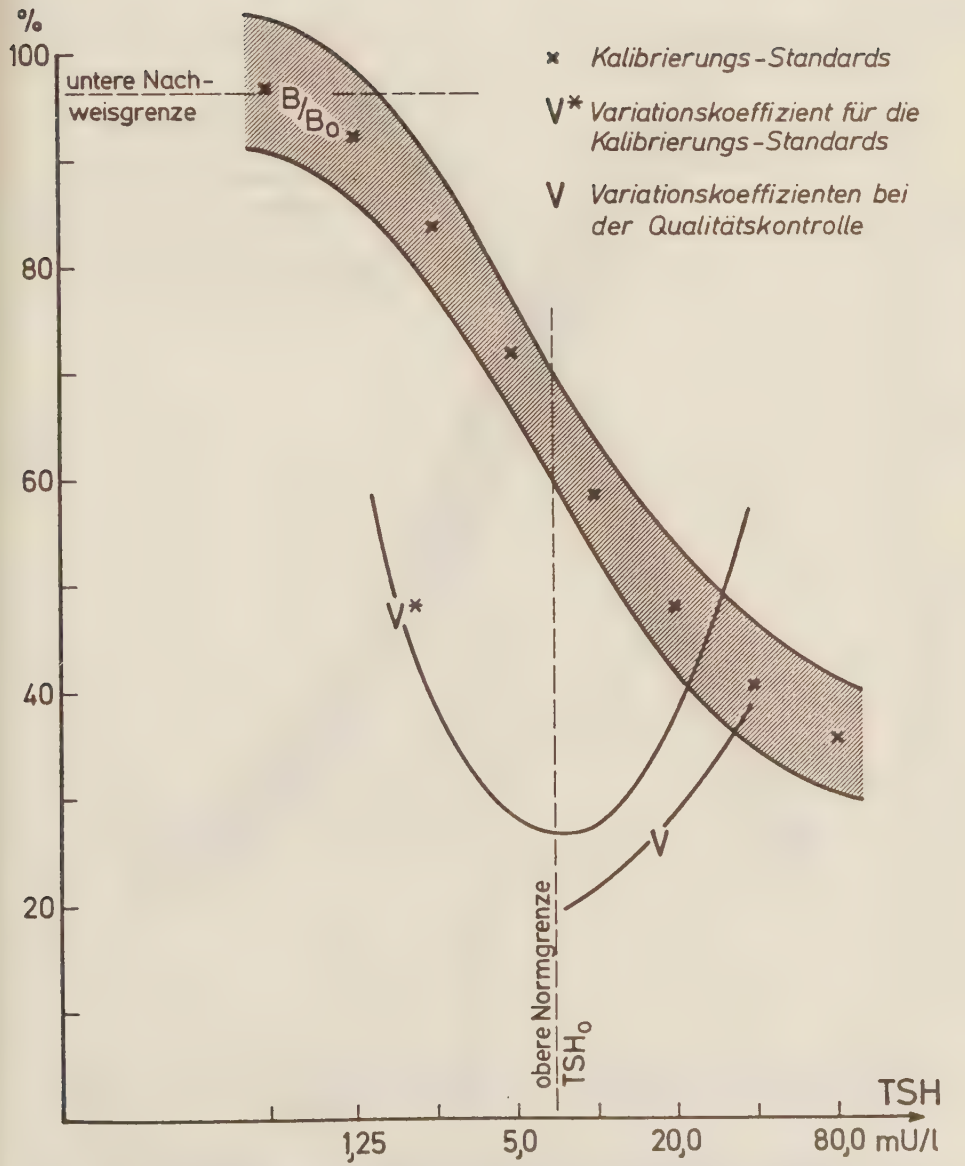

Abb. 12: Standardkurve und Inter-Assay-Variation der Kalibrierungs-Standards bzw. Qualitätskontrolle beim RIA-mat® TSH I (Byk)

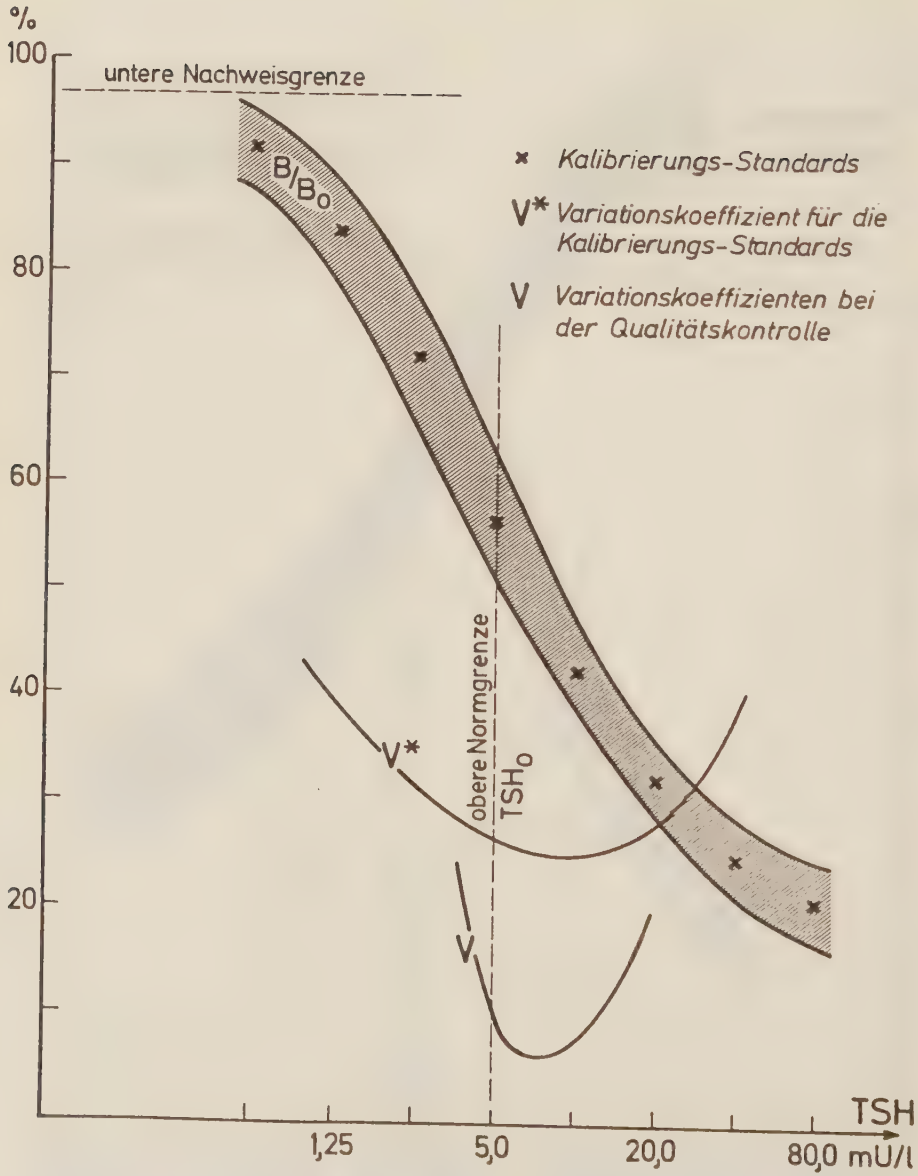

Abb. 13: Standardkurve und Inter-Assay-Variation der Kalibrierungs-Standards bzw. Qualitätskontrolle beim RIA-mat® TSH II (Byk)

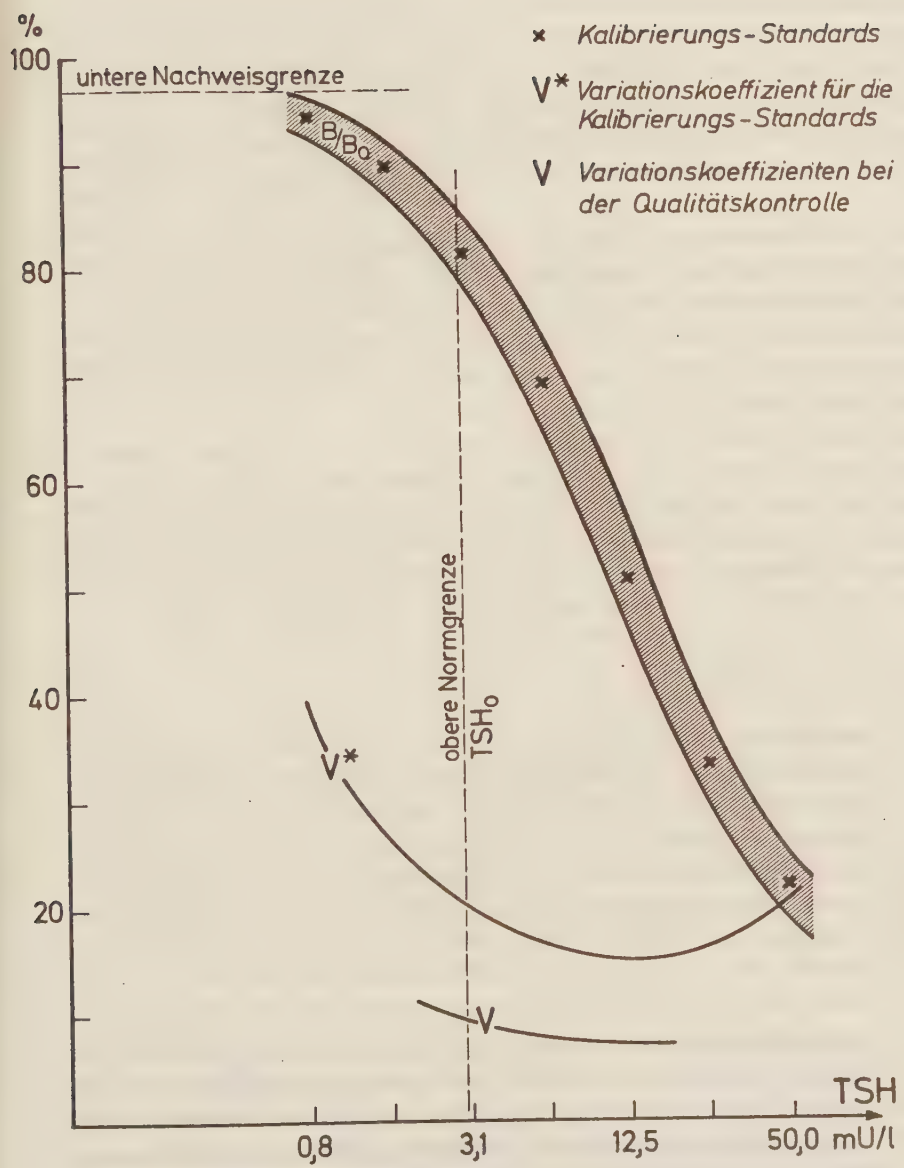

Abb. 14: Standardkurve und Inter-Assay-Variation der Kalibrierungs-Standards bzw. Qualitätskontrolle beim TSH (RIA) Henning

koeffizienten V proportional sind. Absolut liegt V* jedoch wesentlich höher als V, weil hier nicht, wie beim einzelnen Test, eine Normierung durch den Bezug der Testwerte auf die zugehörige Standardkurve erfolgt. Verständlicherweise wird durch die Kontrollseren A, B und C und das eigene Poolserum nur ein mehr oder weniger großer Teil des Meßbereichs erfaßt.

Bei allen Testarten zeigt die Inter-Assay-Varianz ein Minimum im Bereich des stärksten Anstiegs der Standardkurve. Nach beiden Seiten steigt V* an, wobei der Anstieg in Richtung niedriger TSH-Werte steiler ist als entgegengesetzt. Das bedeutet, daß die Präzision der Tests an der unteren Meßbereichsgrenze am geringsten ist.
Qualitativ wird dieses Ergebnis durch die bei der Qualitätskontrolle gemessenen Inter-Assay-Variationskoeffizienten der Kontrollseren bei allen Tests weitgehend bestätigt. Es zeigt sich, daß der scheinbar gegenläufige Trend des RIA-mat® TSH I dadurch zustande kommt, weil hier das niedrigste Kontrollserum bereits im steilsten Bereich der Standardkurve liegt.

7.2.2 Präzision

Die beschriebene Abhängigkeit des Variationskoeffizienten von der TSH-Konzentration erschwert den Vergleich der Präzision der Tests verschiedener Hersteller. Bei Beurteilung auf Grund der Variationskoeffizienten eines bestimmten Kontrollserums entstehen Mißverständnisse, weil die einzelnen Tests dasselbe Kontrollserum in unterschiedlichen Bereichen ihrer Standardkurve messen (vgl. Tab. 4 - 10).

Zusammenfassend läßt sich die Präzision der von uns geprüften Kits folgendermaßen beurteilen:
Als einziger der geprüften Tests weist der RIA-mat® TSH II eine zufriedenstellende Präzision über den ganzen Meßbereich auf. Der Variationskoeffizient des RIA-mat® TSH I ist bereits im Bereich des TSH-Basiswertes deutlich schlechter und steigt bis zum 50 %-Intercept noch weiter an. Die Intra-Assay-Varia-

bilität des TSH (RIA)-Henning unterscheidet sich zwar nicht wesentlich von derjenigen des TSH (RIA)-Abbott und des TSH (RIA)-Behring, jedoch ist die Inter-Assay-Präzision erheblich günstiger. Im Bereich höherer TSH-Konzentrationen besitzt der TSH (RIA)-Henning die niedrigsten Variationskoeffizienten aller Tests. Die geringste Präzision weisen der TSH (RIA)-Abbott und der TSH (RIA)-Behring auf.
Der TSH (RIA)-Abbott und der TSH (RIA)-Henning sind wegen ihrer in Serum angesetzten Standardkurven bezüglich der Präzision insofern benachteiligt, als die übrigen Tests die Konzentrationen der Serumproben in einem steileren Abschnitt der Standardkurve bestimmen.

7.2.3 Richtigkeit

Das entscheidende Problem bei der Beurteilung der Richtigkeit der gemessenen TSH-Werte ist die Tatsache, daß TSH - wie viele andere Hormone - bislang nicht als Reinsubstanz, sondern lediglich als internationaler Standard vorliegt. Somit kann bei der Bestimmung dieser Substanzen nur eine relative Richtigkeit, bezogen auf den jeweiligen Standard, erreicht werden. Trotzdem verwundern die extremen Unterschiede zwischen den mit verschiedenen Tests gemessenen TSH-Konzentrationen ein und derselben Kontrolle, da laut Herstellerangaben alle vier Tests am TSH-Standard 68/38 des MRC kalibriert wurden. Die im Rahmen dieser Untersuchungen beobachteten Differenzen zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Mittelwert derselben Probe betrugen nie weniger als 200 % und stiegen - konzentrationsabhängig - bis auf über 600 %. Diese Unterschiede sind etwa mit denjenigen vergleichbar, die Marschner und Mitarbeiter (62) bei der Auswertung eines Ringversuchs feststellten.

Der TSH (RIA)-Behring ergab im niedrigen Konzentrationsbereich höhere, im hohen Konzentrationsbereich aber eher niedrigere Werte als die übrigen Tests. Mit dem RIA-mat® TSH I wurden hingegen durchweg höhere Werte als bei den übrigen Kits gemessen. Die beiden Tests mit einer in Serum angesetzten

Standardkurve (TSH (RIA)-Abbott, TSH (RIA)-Henning) zeigten eine weitgehende Übereinstimmung der gemessenen TSH-Konzentrationen. Die von diesen Tests gemessenen Werte lagen niedriger als die der beiden anderen Tests. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Golstein und Vanhaelst (31) sowie von Marschner und Mitarbeitern (62) überein (vgl. 7.1).

Die Fragwürdigkeit einer Richtigkeitskontrolle in der TSH-Bestimmung zum gegenwärtigen Zeitpunkt zeigt sich deutlich anhand der Seren zur Richtigkeitskontrolle. Bei keinem der getesteten Kits fanden sich mehr als zwei der Mittelwerte der drei Kontrollseren innerhalb der angegebenen 2s-Toleranzbereiche; der RIA-mat® TSH I lag mit allen drei Werten außerhalb. Bemerkenswert ist, daß die Richtigkeit aller Tests vor allem im Bereich hoher Konzentrationen mäßig ist. Kein Test bestimmte den Wert des Kontrollserums mit hohem TSH-Gehalt innerhalb der vom Hersteller angegebenen 2s-Toleranzgrenzen (vgl. Abb. 5).

7.3 DURCHFÜHRUNG UND INTERPRETATION DES TSH-TRH-TESTS

7.3.1 Beeinflussung des TSH-TRH-Tests

7.3.1.1 Störungen durch Pharmaka und Erkrankungen

Vor der Durchführung des TSH-TRH-Tests muß eine detaillierte Anamnese, vor allem bezüglich der eingenommenen Medikamente sowie bestehender Erkrankungen erhoben werden. Ohne diese Angaben erlaubt der TSH-TRH-Test keine sichere Aussage über den Schilddrüsenfunktionszustand.
Von den vielen Pharmaka, die auf eine Beeinflussung des TSH-TRH-Tests hin untersucht wurden, besitzen nur wenige einen sicher nachweisbaren Einfluß auf den TSH-Wert (Tab. 19).
Bei einer Reihe von Substanzen bestehen Unklarheiten: So scheint mehreren Arbeiten zufolge eine hochdosierte Cortisontherapie den TSH-Wert zu erniedrigen (21, 34, 72, 96), jedoch wird dieser Effekt nicht von allen Untersuchern be-

Substanz	TSH-Basiswert	TSH-Antwort auf TRH-Stimulation
Acetylsalicylsäure (22, 82)		↓
Cyproheptadin (23)		↓
Glukokortikoide chron. hochdosiert (21, 34, 72, 96)	↓	↓
Heparin (41)	↓	
L-Dopa (97)		↓
Schilddrüsenhormone (12, 34, 120, 122)	↓	↓
Metoclopramid (89)	↑	
α/ß - Stimulation bzw. Blockade (96, 99)		—
Alkohol (125)		—
Indomethyacin (107)		—
Östrogene (23, 94, 103, 108)	—	—
Röntgenkontrastmittel (72, 101)	—	—, ↓

Tab. 19: Überblick über einige Substanzen, denen ein Einfluß auf den TSH-TRH-Test zugeschrieben wird

schrieben (124). Umstritten ist auch der Einfluß jodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die TSH-Antwort nach TRH-Stimulation (98, 101, 126). Hingegen darf ein Einfluß von Acetylsalicylsäure (22, 82) auf den TSH-TRH-Test angenommen werden. Eine Erhöhung des TSH-Spiegels wird der Wirksubstanz Metoclopramid zugeschrieben (89).

Die Schilddrüsenhormonmedikation mit T_4 sollte vier bis sechs Wochen vor einem geplanten TSH-TRH-Test abgesetzt werden (12, 34, 116, 120). Falls unbedingt erforderlich, kann für diese Zeit Trijodthyronin wegen seiner kurzen Halbwertzeit bis wenige Tage vor dem geplanten Test verabreicht werden.
Nach neueren Untersuchungen scheint eine Östrogenmedikation nicht zu stören (57, 81, 86, 118), obgleich - wegen des Einflusses auf den Schilddrüsenhormonspiegel - ein solcher Effekt lange vermutet worden war (114).

Bei einer Reihe von Erkrankungen ist ein Einfluß auf den TSH-TRH-Test bekannt (Tab. 20). Während bei Leberzirrhose mit erhöhtem Blutammoniak-Spiegel ein erhöhter Anstieg des TSH beobachtet wird (126), können andere Erkrankungen die TSH-Antwort senken und bei Nichtberücksichtigung zu einer Fehlinterpretation im Sinne einer hyperthyreoten Stoffwechsellage führen.

Wichtig ist auch das Einhalten eines Intervalls von mindestens zehn bis vierzehn Tagen zwischen zwei aufeinanderfolgenden TSH-TRH-Tests, um sicherzustellen, daß die Hypophyse das ausgeschüttete TSH wieder nachsynthetisiert hat (33).

Von einigen Autoren wird angeregt, den TSH-TRH-Test zu bestimmten Tageszeiten durchzuführen, um eine eventuelle Beeinflussung durch den circadianen Rhythmus der TSH-Sekretion auszuschließen (60, 104, 105). Notwendig dürfte ein solches Vorgehen allerdings nur bei wissenschaftlicher Fragestellung sein.

7.3.1.2 Einfluß des Alters auf den TSH-TRH-Test

Viel diskutiert sind altersabhängige Unterschiede der TSH-Sekretion (126). Mayberry et al. (63) fanden in einer Studie an 307 euthyreoten Patienten einen erhöhten TSH-Basisspiegel bei Patienten unter 20 und über 60 Jahren. Allerdings wurde in dieser Arbeit keine Aufteilung nach dem Geschlecht vorgenommen. Wenzel und Mitarbeiter (118) beschreiben einen höheren

Erkrankung	TSH-Basiswert	TSH-Antwort auf TRH-Stimulation
Anorexia nervosa (112)	—	↓
chron. Nierenversagen (97, 105)	—, ↑	↓
Depression (106)		↓
Hypothalamische Läsionen (Operation, Tumor) (20)	↓	↓
Mb. Cushing	↓	↓
Leberzirrhose mit erhöhtem Blutammoniak (102)	—	↑
Diabetes	—	—
Fasten	—	—
Schizophrenie (106)	—	—

Tab. 20: Überblick über einige Erkrankungen, denen ein Einfluß auf den TSH-TRH-Test zugeschrieben wird

TSH-Wert von jungen gegenüber älteren Frauen, während sie bei Männern keinen altersabhängigen Unterschied feststellen können. Neuere Arbeiten verneinen eine Altersabhängigkeit der basalen TSH-Konzentration (102, 107).

Gegensätzlicher sind die Angaben zum TSH-Response nach TRH-Stimulation: Snyder und Utiger (94) beschreiben eine signifikant niedrigere TSH-Antwort von 60 - 79-jährigen Männern gegenüber jüngeren Männern. Bei Frauen sei der Stimulationswert von 40 - 59-jährigen Frauen niedriger als bei jüngeren oder älteren Frauen (95). Azizi et al. (2) finden nach Stimulation mit 2 mg TRH i.m. gleichfalls keinen Unterschied zwischen

jungen und alten Frauen. Die Altersgruppe von 40 - 59 Jahren ist allerdings in ihrer Studie nicht vertreten. Wagner et al. (107) und Wenzel et al. (118) beobachten einen Abfall des Stimulationswertes nach dem 60sten Lebensjahr bei beiden Geschlechtern. Ein Minimum der TSH-Antwort bei Frauen zwischen 40 und 59 Jahren, wie von Snyder und Utiger (95) beschrieben, konnte aber von beiden Arbeitsgruppen nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist eine Erklärung für diese unterschiedlichen Befunde darin zu sehen, daß die TSH-Antwort nicht altersabhängig, sondern infolge der im Alter gehäuft auftretenden endokrinen und kardiovaskulären Erkrankungen erniedrigt ist (16).

Zum Nachweis von Altersunterschieden war unser Untersuchungsgut zu gering. Die in dieser Studie untersuchten vier Patienten mit einem Alter von über 60 Jahren wiesen, mit einer Ausnahme, normale TSH-Stimulationswerte auf.

7.3.1.3 Geschlechtsspezifische Unterschiede im TSH-TRH-Test

Geschlechtsspezifische Unterschiede der TSH-Sekretion euthyreoter Probanden werden gleichfalls seit Jahren diskutiert. Zwar geben Wenzel et al. (118) einen höheren TSH-Basalwert bei jungen Frauen gegenüber gleichaltrigen Männern an, ein signifikanter Unterschied wird jedoch nicht festgestellt. Die Mehrzahl der Autoren, die zu diesem Thema Stellung nehmen, finden keine Geschlechtsabhängigkeit des basalen TSH-Spiegels (42, 63, 107).

Im Gegensatz dazu gehen die Meinungen bezüglich des TSH-Stimulationswertes auseinander: Haigler et al. (34) fanden 1971 bei einer Untersuchung an 56 Männern und Frauen bei den Frauen einen höheren TSH-Wert, der sich aber - auch nach Korrektur auf das Körpergewicht - statistisch nicht absichern ließ. Die gleiche Beobachtung machten auch Snyder und Utiger (94) sowie Karlberg und Almquist (49). Während letztere Untersuchung an insgesamt nur zwölf Personen durchgeführt wurde, liegen in der oben zitierten Arbeit von Haigler

und Mitarbeiter (34) keine Angaben über das Alter der untersuchten Probanden vor.
Auf der anderen Seite beschreibt eine Reihe von Arbeitsgruppen übereinstimmend bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren einen signifikant höheren TSH-Stimulationswert als bei gleichaltrigen Männern (2, 71, 78, 118), Wenzel (118) findet diesen Geschlechtsunterschied noch bis zu einem Alter von 60 Jahren.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung wurden vierzig euthyreote Frauen, acht euthyreote Frauen die orale Kontrazeptiva einnahmen, sowie zwölf euthyreote Männer einem TSH-TRH-Test unterzogen. Mit keinem der untersuchten Testbestecke konnte in bezug auf den TSH-Basiswert ein Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden, auch dann nicht, wenn beim Vergleich das Alter berücksichtigt wurde.
Beim Stimulationswert bestand zwischen den Gruppen der Frauen mit und ohne Antikontrazeptiva kein Unterschied, beide Gruppen wiesen jedoch einen geringfügig höheren Stimulationswert auf als die Männer. Ein signifikanter Unterschied (WILCOXON-Test) bestand jedoch nicht; dies gilt auch im Falle einer Gegenüberstellung gleichaltriger Personengruppen.

Da zwischen beiden Geschlechtern kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, bestanden keine Bedenken, Männer und Frauen (auch solche unter Kontrazeptiva) beim Erstellen der Normbereiche und bei der klinischen Prüfung der Tests zusammenzufassen.

7.3.2 Stimulation mit TRH

Umstritten ist die Frage der TRH-Menge, mit der beim TSH-TRH-Test stimuliert werden soll. Während nur an wenigen Kliniken mit einer TRH-Menge von 100 µg i.v. oder weniger stimuliert wird (72, 122, 124), wird ansonsten eine Dosis von 200 µg (3, 4, 14, 43, 44, 49, 55, 57, 67, 68, 113) oder 400 bzw. 500 µg TRH i.v. verwendet (18, 33, 51, 52, 56, 80, 94,

96, 107, 115). Wie Wenzel in seiner Arbeit (117) aufgezeigt hat, sind es vor allem europäische Gruppen, die den TSH-TRH-Test mit 200 µg TRH durchführen, während in den USA 400 - 500 µg TRH bevorzugt werden. Zur Bestimmung der optimalen TRH-Dosis wurde bislang eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt (34, 49, 94, 111, 115, 116).
Die erste Arbeit dieser Art wurde 1971 von Haigler und Mitarbeitern (34) publiziert. Zwischen 250 µg und 1 000 µg fanden sie keinen signifikanten Unterschied. Die verschiedenen TRH-Mengen wurden allerdings unterschiedlichen Patientengruppen injiziert. Zur Begründung einer Stimulation mit höheren TRH-Dosen wird vor allem die Arbeit von Snyder und Utiger (94) aus dem Jahre 1972 zitiert. Sie beschreiben einen linearen, signifikanten Anstieg des TSH zwischen 6,25 und 400 µg TRH. Die verschiedenen TRH-Mengen wurden dabei stets denselben acht Probanden appliziert. Eine Dosis von 200 µg wurde in dieser Untersuchung jedoch nicht eingesetzt. In einer gleichzeitig durchgeführten Untersuchung von Karlberg und Almquist (49) hatten dreiviertel aller Probanden bereits bei 100 µg TRH, alle bei 200 µg, eine maximale TSH-Ausschüttung. Weeke (113) nimmt eine maximale Stimulation sogar schon ab 30 µg TRH an. Wenzel (115) fand bei einer Untersuchung an acht Probanden, daß sich die Mittelwerte der TSH-Spiegel nach 200 µg und 400 µg nicht unterschieden. Allerdings zeigte in dieser Untersuchung einer der Probanden nach 200 µg TRH einen negativen TSH-TRH-Test.

Unter den 60 im Rahmen dieses Vergleichs untersuchten euthyreoten Probanden war keiner, der in allen vier Tests einen auffallend niedrigen Stimulationswert hatte. Lediglich in einem Fall ergaben drei der geprüften Tests übereinstimmend eine erniedrigte TSH-Antwort. Es handelte sich dabei um eine 66-jährige, klinisch euthyreote Patientin.

Bei einer kritischen Überprüfung der Literatur über die Dosisabhängigkeit der TSH-Antwort muß man feststellen, daß in

keinem Fall statistisch ein signifikanten Unterschied zwischen einer Stimulation mit 200 und 400 µg TRH nachgewiesen wurde. Das Auftreten von falsch-negativen TSH-TRH-Tests wird sowohl nach Stimulation mit 200 µg (43, 107, 115) als auch mit 400 µg TRH (116) beschrieben. Eine Überlegenheit der Stimulation mit 400 µg TRH gegenüber 200 µg TRH ist auch bei der vorliegenden Untersuchung nicht anzunehmen. Das vereinzelte Auftreten von falsch-negativen TSH-TRH-Tests scheint - abhängig vom verwendeten Assay - vor allem bei älteren Patienten vorzukommen.
Seit einiger Zeit wird auch die intramuskuläre Injektion mit 2 mg TRH (2) oder die Applikation von 40 mg TRH oral empfohlen (106). In der Ambulanz dürfte jedoch dem schneller durchführbaren, intravenösen TSH-TRH-Test weiterhin der Vorzug gegeben werden.

7.3.3 Festlegung von Normbereichen

Auf die Standardabweichung bezogene Normbereiche, wie der 2s-Bereich, setzen voraus, daß die TSH-Werte normalverteilt sind. Trägt man die TSH-Werte jedoch graphisch auf, so erkennt man deutlich, daß es sich eher um eine logarithmische Verteilung handelt (43, 80). Daher erscheint es nicht sinnvoll, den TSH-Normbereich durch die Standardabweichung zu definieren (63, 88). Die von uns gewählten 95 % - Normbereiche orientieren sich an den empirischen 2,5 % - und 97,5 % - Quantilen, wie dies auch von Mayberry et al. (63) vorgeschlagen wird.

Bei einem 95 % - Normbereich treten definitionsgemäß 5 % "Versager" auf, bei denen der TSH-Wert oberhalb oder unterhalb des Normbereichs liegt.
Normbereiche oder Normgrenzen für den TSH-TRH-Test müssen von jedem Labor und für jede Testart ermittelt werden (62). Allgemeingültige Normbereiche für den TSH-Spiegel existieren nicht.

7.3.4 Auswertung des TSH-TRH-Tests auf Grund der TSH-Spiegel und der Anstiegsmaße

Wichtigstes Kriterium für die Brauchbarkeit eines TSH-TRH-Tests ist die Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen den verschiedenen Funktionszuständen. Die Auswertung der Tests und die Zuordnung zu den Stoffwechsellagen kann auf folgende Art und Weise durchgeführt werden:

a) durch den Vergleich mit den Normgrenzen bzw. Normbereichen für TSH_0 bzw. TSH_{30} (36, 62, 66, 71, 73, 118),

b) anhand des Verhältnisses $Q = TSH_{30}/TSH_0$ (4, 26, 43), bzw.

c) anhand der Differenz $\Delta TSH = TSH_{30}-TSH_0$ (2, 34, 38, 88, 98).

Die Hypothyreose kann in der Regel bereits durch den Basiswert von der Euthyreose abgegrenzt werden; der Stimulationswert spielt hier nur eine geringere Rolle. Die Anstiegsmaße sind bei den geprüften Tests zur Abgrenzung der Hypothyreose ungeeignet, da - testabhängig - ein großer Teil der Basis- und Stimulationswerte über den Meßbereichsgrenzen lag.
Die Hyperthyreose wird durch Vergleich mit dem Normbereich des Stimulationswertes von drei der vier geprüften Tests gut erkannt (vgl. Tab. 17). Die beste Diskriminierung erhält man anhand des absoluten Anstiegs nach TRH-Stimulation. Der TSH (RIA)-Behring schneidet auch hier am ungünstigsten ab. Der relative Anstieg Q erlaubt für die Hyperthyreose nur beim RIA-mat®TSH I und beim TSH (RIA)-Henning eine zuverlässige Aussage.

Die große Schwäche der Anstiegsmaße liegt darin, daß sie zahlenmäßig nicht bestimmbar sind, wenn einer der beiden Werte des TSH-TRH-Tests außerhalb der Nachweisgrenze liegt (85). Beim TSH (RIA)-Henning beträgt dieser Anteil 30 % der TSH-TRH-Tests gesunder Probanden und über 70 % der von hyperthyreoten Patienten. Die Einführung von Anstiegsmaßen führt auch nicht zu einer Standardisierung der TSH-TRH-Testergebnisse.

Es darf ferner nicht vergessen werden, daß sich in den Anstiegsmaßen die Kombination der Fehler von zwei Bestimmungen niederschlägt (88). Angesichts der geringen Präzision der Tests im Bereich des Basiswerts kann hierdurch besonders Q einen sehr großen Fehler aufweisen. Von der Fähigkeit zur Abgrenzung der Hyperthyreose durch den absoluten TSH-Anstieg nach Stimulation abgesehen, entspricht die Wertigkeit der Anstiegsmaße nicht den in sie gesetzten Erwartungen.

7.4 MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DES TSH-TRH-TESTS

7.4.1 Der TSH-TRH-Test in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionszuständen

Die Domäne des TSH-TRH-Tests in der Schilddrüsendiagnostik ist die Erkennung von hypothyreoten Schilddrüsendysregulationen (7, 46, 65). Mit keinem anderen In-vivo- oder In-vitro-Test kann eine Schilddrüsenunterfunktion so problemlos und sicher diagnostiziert werden. In Zusammenhang mit anderen In-vitro-Untersuchungen wie T_3U, T_4 und FT_4 - Index wird eine Einteilung der Hypothyreose in verschiedene Stadien versucht (25, 119). Darüber hinaus ist eine Differenzierung der Hypothyreose bei nicht eindeutig primärer Genese praktisch nur mit dem TSH-TRH-Test möglich.

Einen ausreichend empfindlichen TSH (RIA) vorausgesetzt, kann man davon ausgehen, daß ein positiver TSH-TRH-Test eine Hyperthyreose mit Sicherheit ausschließt. Damit ist der TSH-TRH-Test in der Diagnostik der Schilddrüsenüberfunktionen allen anderen Verfahren, wie dem T_3 (RIA) (43, 80, 116), dem T_3 - Suppressionstest (68, 70) und dem T_4 - Test (80, 108, 116) gleichwertig oder überlegen. Pink und Mitarbeiter (80, 93) sind sogar der Meinung, allein aufgrund einer TSH-Bestimmung zwischen Eu- und Hyperthyreose diskriminieren zu können.

Die Vorteile des TSH-TRH-Tests gegenüber dem T_3 - Suppressionstest liegen in der fehlenden Strahlenbelastung, der schnelleren Durchführung und dem Wegfallen der Schilddrüsenhormongabe, was vor allem für ältere hyperthyreote Patienten ein Risiko darstellt (7, 40, 68). Die Überlegenheit gegenüber dem T_4 - Test beruht darauf, daß dieser eine T_3 - Hyperthyreose naturgemäß nicht als Überfunktion erkennen kann. Bei einem negativen TSH-TRH-Test sind zur Sicherung der Diagnose Hyperthyreose allerdings weitere Untersuchungen notwendig, um gegenüber dem autonomen Adenom oder eventuell einem falsch-negativen TSH-TRH-Test zu diskriminieren.

Eine Schilddrüsenerkrankung, bei der der TSH-TRH-Test die Diagnostik entscheidend verbessert hat, ist das autonome Adenom (43, 116). Der TSH-TRH-Test liefert als zusätzlicher Parameter eine wichtige Ergänzung zur Aussage des übersteuerten Schilddrüsenszintigramms. Er bildet damit eine Hilfe bei der Differenzierung zwischen kompensiertem und dekompensiertem autonomen Adenom.

Einen Überblick über die Indikationen des TSH-TRH-Tests in Diagnostik und Therapie von Schilddrüsendysfunktionen gibt Tab. 21.

Der TSH-TRH-Test ist ein fester Bestandteil der modernen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik (8). Er ist zum Ausschluß einer Schilddrüsenfunktionsstörung allen anderen In-vivo- oder In-vitro-Tests gleichwertig oder überlegen. Der T_3 - Suppressionstest ist durch den TSH-TRH-Test in den meisten Fällen abgelöst worden.
Ein wesentlicher Vorteil des TSH-TRH-Tests liegt darin, daß Störungen der Schilddrüsenfunktion bereits erfaßt werden können, bevor sie sich klinisch manifestieren. Eine alleinige Bestimmung des TSH-Basiswertes, wie vereinzelt vorgeschlagen (80), ist jedoch diagnostisch unzureichend. Zwar ermöglicht der TSH-Basiswert eine zuverlässige Diskriminierung

Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen	Verlaufskontrolle von Schilddrüsenerkrankungen
1) Hypothyreose 2) Hyperthyreose 3) Autonomes Adenom	1) Bestimmung der Schilddrüsenhormon-Substitutionsdosis a) Hypothyreose b) postoperativ nach Strumaresektion / Thyroidektomie 2) Bestimmung der Schilddrüsenhormon-Suppressionsdosis a) euthyreote Struma b) Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion c) Schilddrüsen-Malignom

Tab. 21: Indikationen zur Durchführung eines TSH-TRH-Tests

zwischen Eu- und Hypothyreose; er ist jedoch zur Abgrenzung von Eu- und Hyperthyreose ungeeignet, da die Präzision kommerziell erhältlicher TSH-Testbestecke noch nicht ausreicht, um allein aufgrund des TSH-Basiswertes sicher zwischen Euthyreose und Hyperthyreose zu diskriminieren.

7.4.2 Der TSH-TRH-Test in der Verlaufskontrolle von Schilddrüsenerkrankungen

Nicht nur in der Diagnostik, sondern auch bei der Beurteilung der Therapie einer Hypothyreose hat der TSH-TRH-Test seinen festen Platz. Heutzutage wird eine in regelmäßigen Abständen durchzuführende Kontrolle des Schilddrüsenregelkreises mit dem TSH-TRH-Test empfohlen, um auf dieser Basis eine optimale Substitution mit Schilddrüsenhormonen vornehmen zu können. So ist es möglich, einen optimalen Therapieerfolg bei minimalen Nebenwirkungen seitens der Schilddrüsenhormonmedikation zu erzielen (5, 14).

Der TSH-TRH-Test gilt als empfindliche Methode in der Hyperthyreose-Diagnostik (vgl. 7.4.1). Im Gegensatz dazu spielt er bei der Kontrolle der Therapie von Hyperthyreose und autonomem Adenom keine Rolle. Hier sind neben der Klinik die T_3 - und T_4 - Serumspiegel entscheidend (38, 67).

Wichtig ist der TSH-TRH-Test dagegen bei der Kontrolle einer suppressiven Therapie mit Schilddrüsenhormonen. Er hat sich hier bei folgenden Indikationen bewährt:

a) Kontrolle der Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma ohne kalten Knoten (76, 77). Krugman und Hersman (53) zeigten, daß eine ausgezeichnete Korrelation zum T_3 - Suppressionstest besteht.

b) Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion oder Thyroidektomie (76, 109). Hör et al. (44) wiesen anhand von 350 untersuchten Patienten die Notwendigkeit einer sofort nach der Operation eingeleiteten und konsequent fortgeführten Schilddrüsenhormonbehandlung nach. Es wird dabei zur Festlegung der Substitutions- bzw. der Suppressionsdosis die Durchführung eines TSH-TRH-Tests empfohlen.

c) Kontrolle der suppressiven Hormontherapie beim Schilddrüsencarcinom (17, 19, 100). Da experimentelle Arbeiten für eine Abhängigkeit differenzierter Schilddrüsencarcinome von TSH sprechen (91), hat die Schilddrüsenhormongabe bei wegen Schilddrüsencarcinom thyroidektomierten oder mit Radiojod behandelten Patienten neben der Hormonsubstitution das Ziel, die TSH-Sekretion zu suppremieren.

Die Dosierung von Schilddrüsenhormonen zur Substitution oder Suppression sollte heute auf der Grundlage des TSH-TRH-Tests vorgenommen werden, um bei optimaler Therapie die Nebenwirkungen der Schilddrüsenhormongabe zu verringern (9).

8. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden vier kommerziell erhältliche TSH-Testbestecke: TSH (RIA)-Abbott, TSH (RIA)-Behring, RIA-mat® TSH, TSH (RIA)-Henning geprüft. Die klinische Brauchbarkeit wurde an 90 Patienten mit exakt definierter Schilddrüsenfunktionslage untersucht. Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen beschreiben:

1) Es besteht eine starke Abhängigkeit der Präzision von der TSH-Konzentration. Eine Betrachtung der Variationskoeffizienten ohne Berücksichtigung des Verlaufs der Standardkurve und des Normbereichs für den TSH-Basiswert ist nicht sinnvoll. Im klinisch wichtigen Bereich ist die Präzision der geprüften Tests, mit Ausnahme des RIA-mat® TSH, schlecht.

2) Obwohl alle geprüften Testbestecke an einem internationalen Standard 68/38 des MRC kalibriert sind, erhält man mit den untersuchten Kits erheblich differierende Testwerte. Von drei mitgeführten Seren zur Richtigkeitskontrolle ermittelte kein Test alle drei Seren innerhalb des angegebenen 95 %-Toleranzbereichs. Eine Richtigkeitskontrolle erscheint auf Grund dieser Befunde nicht sinnvoll. Dementsprechend müssen Normbereiche bzw. Normgrenzen in jedem Labor individuell erstellt und mit dem Testergebnis mitgeteilt werden.

3) Offensichtlich besteht ein Unterschied für die Antigen-Antikörper-Reaktion in Puffer oder Serum. Beim Ansatz der Standardkurve in Puffer werden zu hohe Werte gemessen. Deshalb sollte die Standardkurve routinemäßig in TSH-armem Humanserum angesetzt werden.

4) Bei der Antigen-Antikörper-Reaktion von TSH handelt es sich nicht um eine einfache Verdrängungsreaktion. Ein wichtiger Schritt zur Verbesserung von Empfindlichkeit und Präzision ist daher die Durchführung einer "kalten" Vorinkubation.

5) Zur Diskriminierung zwischen Euthyreose und Hyperthyreose ist im TRH-Test der absolute Anstieg ΔTSH den anderen geprüften Parametern überlegen.

6) Die vorliegende Literatur liefert keinen überzeugenden Beweis für eine Überlegenheit der Stimulation mit 400 oder 500 µg gegenüber 200 µg TRH i.v.. In der vorliegenden Studie wurde, nach Stimulation mit 200 µg TRH i.v., bei 60 euthyreoten Patienten in nur einem Fall ein negativer TSH-TRH-Test beobachtet.

7) Der TSH-TRH-Test ist ein fester Bestandteil der modernen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit einer Reihe von Indikationen. Als Screening-Methode ist er den bisher eingesetzten Tests überlegen, da bereits latente Störungen erkannt werden können. Trotz der beschriebenen methodisch bedingten Mängel ist im Rahmen eines TSH-TRH-Tests mit drei der vier geprüften Testbestecke eine zuverlässige Aussage über den Schilddrüsenfunktionszustand möglich.

Dem Referenten, Herrn Professor Dr.med. W. Börner, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Förderung meiner Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. H. Franke danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Akademischen Direktor, Diplom-Physiker E. Moll, für seine wertvolle Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr.med. G. Ruppert danke ich für seine Hilfe bei den verschiedensten Problemen und seine nützlichen Hinweise beim Erstellen der Arbeit.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARON, M.:
Action de la préhypophyse sur la thyroide chez le Cobaye
C. R. Soc. Biol. (Paris) 102 (1929) 682-84

2. AZIZI, F., VAGENAKIS, A.G., PORTNAY, G.I., RAPOPORT, B., INGBAR, S.H., BRAVERMAN, L.W.:
Pituitary-thyroid Responsiveness to Intramuscular Thyrotropin-releasing Hormone Based on Analyses of Serum Thyroxine, Triiodothyronine and Thyrotropin Concentrations
New Engl. J. Med. 292 (1975) 273-77

3. BERTHEZENE, F., MORNEX, R., CHAVRIER, B.:
A Study of Thyrotropin Deficiencies by the Combination of two Tests of TSH Function
J. clin. Endocr. 38 (1974) 1068-74

4. BINDEBALLE, W., GUTEKUNST, R., LAHRTZ, H.G., RABENHORST, G., SCHEMMEL, K.:
Diagnostik und Verlaufskontrolle von Schilddrüsendyfunktionen mittels des TRH-Tests
Med. Klin. 70 (1975) 505-09

5. BÖRNER, W.:
Schilddrüsenhormone - Thyreostatika
Med. Klin. 69 (1974) 1407-26

6. BÖRNER, W.:
Gezielte Hyperthyreosediagnostik in der Sicht des praktizierenden Arztes
Med. Welt 22 (1971) 474-76

7. BÖRNER, W.:
Neue Trends in der nuklearmedizinischen Schilddrüsendiagnostik
Med. Welt 26 (1975) 980-85

8. BÖRNER, W.:
Diagnostik und Therapie von Hyperthyreose und endocriner Ophthalmopathie
Therapiewoche 27 (1977) 4694-711

9. BÖRNER, W., KOCH, W., MOLL, E., RUPPERT, G., SEYBOLD, K., SPITZ, J.:
Schilddrüsenhormone
Med. Welt 25 (1974) 1335-39

10. BÖRNER, W., LAUTSCH, M., MOLL, E., RAUH, E.:
Ein einfaches Punktsystem zur Verbesserung der klinischen Hyperthyreosediagnostik
Med. Welt 19 (1968) 2463-68

11. BOWERS, C.Y., LEE, K.-L., SCHALLY, A.V.:
Effect of Actinomycin D on Hormones That Control the Release from the Anterior Pituitary Glands of Mice
Endocrinology 82 (1968) 303-10

12. BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., REYNOLDS, G.A., HAWLEY, W.D.:
Interactions of L-Thyroxine or L-Triiodothyronine and Thyrotropin-Releasing Factor on the Release and Synthesis of Thyrotropin from the Anterior Pituitary Gland of Mice
Endocrinology 81 (1967) 741-47

13. BRAVERMAN, L.E., INGBAR, S.H., STERLING, K.:
Conversion of Thyroxine (T_4) to Triiodothyronine (T_3) in Athyreotic Human Subjects
J. clin. Invest. 49 (1970) 855-64

14. BURGI, H., LABHART, A.:
Die Schilddrüse. 6. Teste der TSH-Sekretion
In: LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1978, 238-240

15. BURGUS, R., DUNN, T.F., DESIDERIO, D., VALE, W., GUILLEMIN, R.:
Dérivés polypeptidiques de synthése doues d'activité hypophysiotrope TRF. Nouvelle observations.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 269 (1969) 226-28

16. BURROWS, A.W., COOPER, E., SHAKESPEAR, R.A., AICKIN, C.M., FRASER, S., HESCH, R.-D., BURKE, C.W.:
Low Serum L-T3 Levels in the Elderly Sick: Protein Binding, Thyroid and Pituitary Responsiveness, and Reverse T3 Concentrations
Clin. Endocr. 7 (1977) 289-300

17. BUSNARDO, B., VANGELISTA, M.E., GIRELLI, M.E., BUI, F., LAZZI, C.:
TSH-Levels and TSH Response to TRH as a Guide to the Replacement Treatment of Patients with Thyroid Carcinoma
J. clin. Endocr. 42 (1976) 901-06

18. COSTOM, B.H., GRUMBACH, M.M., KAPLAN, S.L.:
Effect of TRH on Serum TSH
J. clin. Invest. 50 (1971) 2219-25

19. CREUTZIG, H., KALLFELZ, I., HAINDL, H., SCHULLE, R., HUNDESHAGEN, H.:
Hormonsubstitution bei Schilddrüsenkarzinompatienten
Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 1763-66

20. DOEPP, M.:
Radioimmunoassays (RIA)
In: OEFF, K., SCHMIDT, H.A.E.: Verhandlungsberichte der 14. Internationalen Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Berlin 1976, Bd. II
Medico-Informationsdienste, Berlin 1978, 398-411

21. DUSSAULT, J.H.:
The Effect of Dexamethysone on TSH and Prolactin Secretion After TRH Simultation
Canad. med. Ass. J. 111 (1974) 1195-97

22. DUSSAULT, J.H., TURCOTTE, R., GUYDA, H.:
The Effect of Acetylsalicylic Acid on TSH and PRL Secretion After TRH Stimulation in the Human
Endocrinology 43 (1976) 232-35

23. EGGE, A.C., ROGOL, A.D., VARMA, M.M., BLIZZARD, R.M.:
Effect of Cyproheptadine on TRH-Stimulated Prolactin and TSH-Release in Man
J. clin. Endocr. 44 (1977) 210-13

24. ERHARDT, F.W., SCRIBA, P.C.:
Probleme der radioimmunologischen hTSH-Bestimmung
Ärztl. Lab. 20 (1974) 191-98

25. EVERED, D., HALL, R.:
Hypothyroidism
Brit. med. J. I (1972) 290-93

26. Farbwerke HOECHST:
Synthetisches Thyrotropin-Releasing Hormone
Bericht über die klinische Prüfung 1973

27. FLEISCHER, N., BURGUS, R., VALE, W., DUNN, T., GUILLEMIN, R.:
Preliminary Observations on the Effect of Synthetic Thyrotropin-Releasing Factor on Plasma Thyrotropin Levels in Man
J. clin. Endocr. 31 (1970) 109-12

28. FOLKERS, K., ENZMANN, F., BØLER, C.J., SCHALLY, A.V.:
Discovery of Modifications of the Synthetic Tripeptide-Sequence of the Thyrotropin Releasing Hormone Having Activity
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37 (1969) 123-26

29. FRITZSCHE, H., KROISS, A., HOEFER, R.:
TSH-Bestimmung in der Routinediagnostik
In: SCHLEUSENER, H., WEINHEIMER, B.: Schilddrüse 1973
Thieme, Stuttgart 1974, 17-23

30. GILLESEN, D., FELIZ, A.M., LERGIER, W., STUDER, R.O.:
Synthese des "Thyrotropin-releasing" Hormons (TRH) (Schaf) und verwandter Peptide
Helv. chim. Acta 53 (1970) 63-73

31. GOLSTEIN, J., VANHAELST, L.:
Influence of Thyrotropin-free Serum on the Radio-immunoassay of Human Thyrotropin
Clin. chim. Acta 49 (1973) 141-146

32. GROSS, J., PITT-RIVERS, R.:
The Identification of 3,5,3-L-Triiodthyronine in human Plasma
Lancet I (1952) 439-45

33. GUAL, C., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.:
Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones. 1. Thyrotropin-Releasing Hormone
Recent Progr. Hormone Res. 28 (1972) 173-200

34. HAIGLER, E.D., PITTMAN, J.A., HERSHMAN, J.M., BAUGH, C.M.:
Direct Evaluation of Pituitary Thyrotropin Reserve Utilizing Synthetic Thyrotropin Releasing Hormone
J. clin. Endocr. 33 (1971) 573-81

35. HALL, R.:
The Need for more Sensitive Assays for the Measurement of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) and the Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS)
Clin. Endocrinol. 3 (1974) 361-62

36. HALL, R., AMOS, J., ORMSTON, B.J.:
Radioimmunoassay of Human Serum Thyrotropin
Brit. med. J. 1971/I, 582-85

37. HARRINGTON, C.R.:
Chemistry of Thyroxine.
I. Isolation of Thyroxine from the Thyroid Gland
Biochem. J. 20 (1926) 293-99

38. HARTMANN, K.P., HENDERKOTT, U., HÖR, G., BOTTERMANN, P.:
TRH-Test im Verlauf von Hyperthyreosen
Med. Klin. 72 (1977) 849-54

39. HASEGAWA, K., MATSUSHITA, Y., OTOMO, S., HAMADA, N., NISHIZAWA, Y., OKAMOTO, T., MORII, H., WADA, M.:
Abnormal Response of Thyrotropin and Growth Hormone to Thyrotropin-Releasing Hormone in Chronic Renal Failure
Acta endocr. (Kbh.) 79 (1975) 635-43

40. HEBERLING, H.J., HEILMANN, W., GAUER, J., MUELLER, G.:
TRH-Stimulationstest bei behandelter Hyperthyreose im Vergleich zum T3-Suppressionstest
Z. Med. Lab. Diagn. 19 (1978) 25-27

41. HERSMAN, J.H., JONES, C.M., BAILEY, A.L.:
Reciprocal Changes in Serum Thyrotropin and Free Thyroxine Produced by Heparin
J. clin. Endocr. 34 (1972) 574-79

42. HERSMAN, J.H., PITTMAN, J.A.:
Utility of the RIA of Serum TSH in Man
Ann. Intern. Med. 74 (1971) 481-90

43. HESCH, R.D., EMRICH, D., MÜHLEN, A. von zur, BREUEL, H.P.:
Der Aussagewert der Radioimmunchemischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975) 805-12

44. HÖR, G., KOHLHOFF, U., BOTTERMANN, P., NITZ, D., SCHMID, L., LANGHAMMER, H., PABST, H.W.:
Radioimmunologische TSH-Spiegelkontrollen vor und nach TRH-Gabe bei 350 Patienten nach Strumaresektion
Med. Klin. 73 (1978) 945-50

45. HORSTER, F.A., WILDMEISTER, W.:
Klinische Bedeutung des synthetischen TRH
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 175-76

46. IRVINE, W.J., TOFT, A.D., HUNTER, W.M., KIRKHAM, K.E.:
An Assesment of Plasma TSH Radioimmunoassay and of the TSH Stimulation Test in the Diagnosis of 100 Consecutive Patients with Suspected Hypothyroidism
Clin. Endocr. 2 (1973) 135-39

47. JACKSON, I.M.D., REICHLIN, S.:
Brain Thyrotrophin-Releasing Hormone is Independent of the Hypothalamus
Nature 267 (1977) 853

48. JUNKMANN, K., SCHÖLLER, W.:
Über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens
Klin. Wschr. 11 (1932) 1176-77

49. KARLBERG, B.E., ALMQUIST, S.:
Effects of Increasing Dosis of Pyroglutamyl-Histidyl-Proline Amide on Serum thyrotrophin Levels in Normal Subjects
Acta endocr. (Kbh.) 70 (1972) 196-208

50. KENDALL, E.C.:
The Isolation in Crystalline Form of the Compound Containing Iodin, Which Occurs in the Thyroid
J. Amer. med. Ass. 64 (1915) 2042-43

51. KLAUA, M.:
Die diagnostische Wertigkeit und die Indikationen des TRH-TSH-Tests
Z. Med. Lab. Diagn. 19 (1978) 22-24

52. KRUESKEMPER, H.L., RUDORFF, K.H., HERRMANN, J.:
Schilddrüsenhormone: Irrtumsmöglichkeiten bei der Bestimmung und Interpretation von Meßergebnissen
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 526-29

53. KRUGMAN, L.G., HERSHAM, J.M.:
TRH-Test as an Index of Suppression Compared with the Thyroid Radioiodine Uptake in Euthyroid Goitrous Patients Treated with Thyroxine
J. clin. Endocr. 47 (1978) 78

54. KUKU, S.F., CHILD, D.F., NADER, S., FRASER, T.R.:
Thyrotropin and Prolactin Responsiveness to Thyrotropin-Releasing Hormone in Cushing's Disease
Clin. Endocr. 4 (1975) 437-42

55. LAURIDSEN, U.B., FABER, J., FRIIS, T., KIRKEGAARD, C., NERUP, J.:
TSH-Release During Altered Adrenergic - and ß-Receptor Influence
Horm. Metab. Res. 8 (1976) 406

56. LEICHT, E., BIRO, G.:
Vergleichsuntersuchung zur Thyrotropin-Bestimmung an 6 kommerziell erhältlichen Testpackungen
J. clin. Chem. clin. Biochem. 16 (1978) 551-55

57. LEMARCHAND-BERAUD, T., REYMOND, M., BERTHIER, C.:
Influence des oestrogènes sur la sensibilité des la réponse hypophysaire aux LH-RH et TRH chez l'homme au cours de la vie
Ann. Endocr. (Paris) 38 (1977) 379

58. LOEB, L.:
Studies on Compensatory Hypertrophy of the Thyroid Gland
Amer. J. Path. 5 (1929) 71-86

59. LOOSEN, P.T., PRANGE, A.J., WILSON, I.C., LARA, P.P., PETTUS, C.:
Thyroid Stimulating Hormone Response after Thyrotropin-Releasing Hormone in Depressed, Schizophrenic and Normal Women
Psychoneuroendocr. 2 (1977) 137-48

60. LUCKE, C., HEHRMANN, R., MAYERSBACH K. von, MÜHLEN, A. von zur:
Studies on Circadian Variations of Plasma TSH, Thyroxine and Triiodothyronine in Man.
Acta endocr. (Kbh.) 86 (1977) 81-87

61. LUNDBERG, P.O.:
Effects of TRH on Plasma Levels of TSH, FSH, LH, and HCG in Anorexia Nervosa
Eur. J. Clin. Invest. 2 (1972) 150-53

62. MARSCHNER, I., ERHARDT, F.W., SCRIBA, P.C.:
Ringversuch zur radioimmunologischen Thyrotropinbestimmung (hTSH) im Serum
J. Clin. Chem. Biochem. 14 (1976) 345-51

63. MAYBERRY, W.E., GHARIB, H., BILSTAD, J.M., SIZEMORE, G.W.:
Radioimmunoassay for Human Thyrotrophin. Clinical Value in Patients with Normal and Abnormal Thyroid Function
Ann. intern. Med. 74 (1971) 471-80

64. MONTOYA, E., SEIBEL, M.J., WILBER, J.F.:
Thyrotropin-Releasing Hormone Secretory Physiology: Studies by Radioimmunoassay and Affinity Chromatography
Endocrinology 96 (1975) 1413-18

65. MÜHLEN, A. von zur:
Der Radioimmunoassay - Technische und klinische Problematik
In: PABST, H.W., HÖR, W., SCHMIDT, H.A.E. Nuklearmedizin
Schattauer, Stuttgart - New York 1975, 412-17

66. MÜHLEN, A. von zur, HESCH, R.D., EMRICH, D., CREUTZFELDT, W.:
Wirkung von synthetischem "Thyreotropin releasing factor" auf Plasmaspiegel von thyreotropem Hormon und Wachstumshormon bei Gesunden, Patienten mit Hyperthyreose und primärer Hypothyreose
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2623-24

67. MÜHLEN, A. von zur, HESCH, R.D., KOEBBERLING, J.:
The TRH Test in the Course of Treatment of Hyperthyroidism
Clin. Endocr. 4 (1975) 165-72

68. MÜLLER, J., ZAVADA, M., KUCHAR, O.:
Vergleich der Ergebnisse des TRH-TSH Kurztests und des Schilddrüsensuppressionstests bei Personen mit Verdacht auf Hyperthyreose
Endokrinologie 72 (1978) 354-62

69. ODELL, W.D., WILBER, J.F., PAUL, W.E.:
Radioimmunoassay of Thyrotropin in Human Serum
J. clin. Endocr. 25 (1965) 1179-88

70. ORMSTON, B.J., ALEXANDER, L., EVERED, D.C., CLARK, F., BIRD, T., APPETON, D., HALL, R.:
Thyrotrophin Response to Thyrotrophin-Releasing Hormone in Ophthalmic Graves' Disease: Correlation with Other Aspects of Thyroid Function, Thyroid Suppressibility and Activity of Eye Signs
Clin. Endocr. 2 (1973) 369-76

71. ORMSTON, B.J., GARRY, R., CRYER, R.J., BESSER, G.M., HALL, R.:
Thyrotrophin-Releasing Hormone as a Thyroid Function Test
Lancet 1971/II, 10-14

72. OTSUKI, M., DAKODA, M., BABA, S.:
Influence of Glucocorticoids on TRF-Induced TSH-Response in Man
J. clin. Endocr. 36 (1973) 95-102

73. PEKARY, A.E., HERSHMAN, J.M., PARLOW, A.F.:
A Sensitive and Precise Radioimmunoassay for Human Thyrotropin
J. clin. Endocr. 41 (1975) 679-84

74. PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Byk-Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika 1974

75. PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., GRUENER, J., HEINZE, H.G., HORN, K., SCRIBA, P.C.:
Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 152-57

76. PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., HORN, K., LEHNERT, P., SCRIBA, P.C.:
Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion bei blander Struma, Rezidivstruma und zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Bd. 80
Bergmann, München 1974, 352-55

77. PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., HORN, K., SCRIBA, P.C.:
Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Behandlung der blanden Struma durch Bestimmung der Serum-TSH-Spiegel nach TRH-Belastung
Klin. Wschr. 50 (1972) 1138-39

78. PICKARDT, C.R., HORN, K., SCRIBA, P.C.:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Serum-T_3-Spiegel und TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung
Der Internist 13 (1972) 133-40

79. PIERCE, J.G.:
Eli Lilly Lecture: The Subunits of Pituitary Thyrotropin-their Relationship to Other Glycoprotein Hormones
Endocrinology 89 (1971) 1331-44

80. PINK, V., SEIDEL, C., ZIEGELITZ, D., CORRENS, H.-J., KNAPPE, G.:
TSH-Basiswerte in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bei verbesserter Radioimmunoassay-Technik
Radiobiol. Radiother. 20 (1979) 284-92

81. RAMEY, J.N., BURROW, G.N., POLACKWICH, R.J., DONABEDIAN, R.K.:
The Effect of Oral Contraceptive Steroids on the Response of Thyroid-Stimulating Hormone to Thyrotropin-Releasing Hormone
J. clin. Endocr. 40 (1975) 712-16

82. RAMEY, J.N., BURROW, G.N., SPAULDING, S.W., DONABEDIAN, R.K., SPEROFF, L., FRANTZ, A.G.:
The effect of Aspirin and Indomethacin on the TRH Response in Man
J. clin. Endocr. 43 (1976) 107-14

83. RAMIREZ, G., O'NEILL, W., JUBIZ, W., BLOOMER, H.A.:
Thyroid Dysfunktion in Uremia: Evidence for Thyroid and Hypophyseal Abnormalities
Ann. intern. Med. 84 (1976) 672-76

84. RUPPERT, G.:
Aktuelle Probleme bei der Durchführung und Interpretation nuklearmedizinischer Schilddrüsentests
Medica '74; 6. Diagnostik-Woche, Düsseldorf, 1974

85. RUPPERT, W., SCHMITZ-DRÄGER, B., MOLL, E., REINERS, C., SCHAFFHAUSER, R., SEYBOLD, K., BÖRNER, W.:
Problematik der TSH-Bestimmung und des TRH-Tests in der Routinediagnostik
In: SCHMIDT, H.A.E., WOLDRING, M.: Nuklearmedizin, Stand und Zukunft
Schattauer, Stuttgart - New York 1978, 701-04

86. RUTLIN, E., HAUG, E., TORJESEN, P.A.:
Serum Thyrotropin, Prolactin and Growth Hormone Response to TRH During Oestrogen Treatment
Acta endocr. (Kbh.) 84 (1977) 23-35

87. SAIRAM, M.R.:
Human Pituitary Thyrotropin: Primary Structure of the Hormone Specific ß-Subunit
Biochem. Biophys. Res. Comm. 54 (1973) 426-31

88. SAWIN, C.T., HERSHMAN, J.M.:
The TSH-Response to Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Young Adult Men: Intra-Individual Variation and Relation to Basal Serum TSH and Thyroid Hormones
J. clin. Endocr. 42 (1976) 809-16

89. SCANLON, M.F., POURMAN, M., SHALE, D.J., WEIGHTMAN, D.R., HALL, R.:
Dopamine, a Physiological Regulator of TSH Secretion in Man
Ann. Endocr. (Paris) 39 (1978) Suppl. 27 (Abstract)

90. SCHALCH, D.S., GONZALES-BARCENA, D., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V., LEE, L.A.:
Abnormalities in the Release of TSH in Response to Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Patients with Disorders of the Pituitary, Hypothalamus and Basal Ganglia
J. clin. Endocr. 35 (1972) 609-15

91. SCHALLER, R.T., STEVENSON, J.K.:
Development of Carcinoma of the Thyroid in Iodine-Deficient Mice
Cancer 19 (1966) 1063-80

92. SCHLIENGER, J.L., HASSELMANN, M., IMLER, M.:
Altération de l'hormonémie thyroidienne et de la résponse á la TRH chez des cirrhotiques avec ou sans hyperammoniémie
Ann. Endocr. (Paris) 39 (1978) 75-76

93. SEIDEL, C.D., ZIEGELTZ, C.D., SYDOW, K., CORRENS, H.-J.:
TSH-Basiswerte in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979) 2029-38

94. SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.:
TSH response to TRH in normal man
J. clin. Endocr. 34 (1972) 380-385

95. SNYDER, P.J., UTIGER, R.:
Thyrotropin Response to TRH in Normal Females over Forty
J. clin. Endocr. 34 (1972) 1096-98

96. SOWERS, J.R., CARLSON, H.E., BRAUTPAR, N., HERSHAN, J.M.:
Effect of Dexamethasone on Prolactin and TSH Response to TRH and Metoclopramid in Man
J. clin. Endocr. 44 (1977) 237-41

97. SPAULDING, S.W., BURROW, G.N., DONABEDIAN, R., WOERT, M. van:
L-Dopa Suppression of Thyrotropin-Releasing Hormone in Man
J. clin. Endocr. 35 (1972) 182-85

98. SPITZ, J., SCHMIDT, M.:
Beeinflussung des TSH-TRH-Testes durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel
Fortschr. Röntgenstr. 129 (1978) 445-47

99. STAHL, T.J.:
Radioimmunoassay and the Hormones of Thyroid Function
Sem. Nucl. Med. 5 (1975) 221-46

100. STAHL, T.J., SHAPIRO, B.:
Use of Human Thyrotropin Radioimmunoassay in the Management of Patients with Thyroid Carcinoma
J. nucl. Med. 14 (1973) 900-02

101. STEIDLE, B., GREHN, S., SEIF, F.J.:
Jodinduzierte Hyperthyreose durch Kontrastmittel
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 1435-38

102. TOFT, A.D., IRVINE, W.J., HUNTER, W.M.:
A Comparision of Plasma TSH Levels in Patients with Diffuse and Nodular Non-Toxic Goiter
J. clin. Endocr. 42 (1976) 973-76

103. UTIGER, R.D.:
Radioimmunoassay of Human Plasma Thyrotropin
J. clin. Invest. 44 (1965) 1277-86

104. VANHAELST, L., CAUTER, E. van, DEGAUTE, J.P., GOLSTEIN, J.:
Circadian Variations of Serum Thyrotropin in Man
J. clin. Endocr. 35 (1972) 479-82

105. VELTRUP, F.J., VOSBERG, H., WAGNER, H.:
Untersuchung zum circadianen Rhythmus des Hypophysen-Schilddrüsenregulationskreises
Med. Welt 30 (1979) 1396-1400

106. VOGT, P., GIRARD, J., STAUB, J.J.:
Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), Triiodothyronine (T_3) and Thyroxine (T_4) Response to Intravenous and Oral Stimulation with Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Young Healthy Adults
Klin. Wschr. 56 (1978) 31-35

107. WAGNER, H., HOSSDORF, T., VOSBERG, H.:
Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen der In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsendiagnostik
Intern. Welt 2 (1979) 285-89

108. WAGNER, K.:
Bestimmung von Thyroxin im Serum mittels Radioimmunoassay und kompetitiver Eiweißbindungsanalyse (Simultanuntersuchung mit vier Testbestecken)
Diss., Würzburg 1978

109. WAHL, R., HORNSTEIN, C., GRUSSENDORF, M., MEYBIER, H., HOFNER, M., ROEHER, H.D.:
Ansätze zu einer differenzierteren Rezidivprophylaxe nach Strumaoperationen
Langenbecks Arch. klin. Chir. (Suppl.) (1978) 161-65

110. WARTOWSKY, L., DIMOND, R.C., NOEL, G.L., FRANTZ, A.G., EARLL, F.M.:
Failure of Propanolol to Alter Thyroid Iodine Release, Thyroxine Turnover, or the TSH and PRL Responses to Thyrotropin-Releasing Hormone in Patients with Thyrotoxicosis
J. clin. Endocr. 41 (1975) 485-90

111. WEBSTER, B.R., GREENWOOD, F.C.:
Relative Measurements of hTSH Obtained by RIA
In: MARGOULIES, M.: Protein and Polypeptide Hormones
Exerpta med. (Amst.) International Congress Series 161 Teil I, 1974, 32-33

112. WEBSTER, B.R., GUANSING, A.R., PAICE, J.C.:
Absence of Diurnal Variation of Serum TSH
J. clin. Endocr. 34 (1972) 899-901

113. WEEKE, J.:
The Response of Thyrotropin and T_3 to Various Doses of TRH in Normal Man
Europ. J. Clin. Invest. 5 (1975) 447-53

114. WEEKE, J., HANSEN, A.P.:
Serum TSH and Serum T3 Levels During Normal Menstrual Cycles and During Cycles on Oral Contraceptives
Acta endocr. 79 (1975) 431-38

115. WENZEL, K.W.:
Überprüfung der optimalen TRH-Dosis bei TRH-Testen
NUC compact 8 (1977) 13-14

116. WENZEL, K.W.:
Der TRH-Test zur rationellen und rationalen Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 229-34

117. WENZEL, K.W.:
Drei Jahre TRH-Test
In: HERMANN, J., KRÜSKEMPER, H.L., WEINHEIMER, B.:
Schilddrüse 1975
Thieme, Stuttgart 1977, 54-69

118. WENZEL, K.W., MEINHOLD, H., HERPICH, M., ADLKOFER, F., SCHLEUSENER, H.:
TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsabhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen
Klin. Wschr. 52 (1974) 722-727

119. WENZEL, K.W., MEINHOLD, H., RAFFENBERG, M., ADLKOFER, F., SCHLEUSENER, H.:
Classification of Hypothyroisism in Evaluating Patients after Radioiodine Therapy by Serum Cholesterol, T3-Uptake, Total T_4, FT_4 - Index, Total T3, Basal TSH and TRH-Test
Europ. J. clin. Invest. 4 (1974) 141-48

120. WENZEL, K.W., MEINHOLD, H., SCHLEUSENER, H.:
Different Effects of Oral Doses of Triiodothyronine or Thyroxine on the Inhibition of Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) Mediated Thyrotropin (TSH) Response in Man
Acta endocr. (Kbh.) 80 (1975) 42-48

121. WERNER, S.C., SEEGAL, B.C., OSSERMANN, E.F.:
Immunologie and Biologic Characterization of Antisera to Beef Thyrotropin Preparation
J. clin. Invest. 40 (1961) 92-104

122. WILBER, J., JAFFER, A., JACOBS, L., UTIGER, R., FREINKEL, N.:
Inhibition of Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) Stimulated Thyrotropin (TSH) Secretion in Man by a Single Oral Dose of Thyroid Hormone
Horm. Metab. Res. 4 (1972) 508

123. WOOLF, P.O., GONZALEZ-BARCENA, D., SCHALCH, D.S., LEE, L.A., ARZAC, J.P., SCHALLY, A.V., KASTIN, A.J.:
Lack of Effect of Steroids on Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Mediated Thyrotropin (TSH) Release in Man
Neuroendocrinology 13 (1974) 56-62

124. YALOW, R.S., BERSON, S.A.:
Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man
J. clin. Invest. 39 (1960) 1157-75

125. YLIKHARI, R.H., HUTTUNEN, M.O., HARKONEN, M., LEINO, R., HELENIUS, T., LIEWENDAHL, K., KARONEN, S.-L.:
Acute Effects of Alcohol on Anterior Pituitary Secretion of the Tropic Hormones
J. clin. Endocr. 46 (1978) 715-20

126. ZIMMERMANN, H.:
Beeinflussung der Schilddrüsen-In-Vitro-Diagnostik durch extrathyreoidale Erkrankungen und Medikamente
Diss., Würzburg 1979

L e b e n s l a u f

Am 4.3.1954 wurde ich als erster Sohn des Arztes Dr.med. Hans-Günther Schmitz-Dräger und seiner Gattin Ingeborg, geb. Hofmann, in Köln geboren.

Von Ostern 1960-1964 besuchte ich die Ernst-Moritz-Arndt-Schule in Rodenkirchen bei Köln. 1964 wechselte ich an das Staatliche Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Köln, wo ich im Mai 1972 das Abitur ablegte.

Zum WS 1972/73 begann ich an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg das Studium der Medizin.

Ärztliche Vorprüfung: August 1974
Staatsexamen: Mai 1979

Im WS 1975/76 nahm ich das Studium der Diplom-Biologie auf. Das Vordiplom legte ich im Oktober 1977 ab.

Seit Juli 1980 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter des Sonderforschungsbereichs 105 "Cytologie" tätig.

Im Mai 1978 heiratete ich die Ärztin Claudia Hehn.
Unsere Tochter Katja wurde im Juli 1979 geboren.

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a